ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMINE

V. BABEŞ

OPERE ALESE

Vol. II

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMINE

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BIBL. CENTR. UNIV.
„M. EMINESCU" IAŞI
IV - 10.988.

0 000008 33442 BCU IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

compl IV-10988
alt 88172 vol 1

V. BABEȘ

OPERE ALESE

VOL. II

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
1959

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

[illegible] SEP [illegible]
B.C.U. „M. EMINESCU"
IAŞI
ale 153.049

OPERELE ALESE ALE LUI VICTOR BABEŞ APAR SUB ÎNGRIJIREA UNUI COMITET DE REDACŢIE, ALCĂTUIT DIN:

Acad. ST. S. NICOLAU, *redactor responsabil,*
M. BABEŞ, FL. HORODNICEANU

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DIAGNOSTICUL RAPID AL TURBĂRII CÎINELUI

Deja în anul 1886 în „Orvoşi hétilap" şi în anul 1887 în „Arhivele lui Virchow" am descris leziunile caracteristice, care se găsesc în turbarea omului şi a cîinelui, precum şi în turbarea experimentală. Am confirmat pe de o parte cercetările autorilor anteriori, iar pe de altă parte, am găsit şi descris leziuni particulare care consistau într-o acumulare de celule embrionare în jurul oarecăror celule nervoase, mai ales în jurul celulelor mari, modificate, din nucleii motori ai bulbului şi măduvei.

În luna aprilie 1892, am publicat în „Analele Institutului Pasteur" un studiu, tot asupra acestei chestiuni, insistînd mai cu seamă asupra modificărilor grave ce le prezintă celulele nervoase şi putinţa de a face repede diagnosticul turbării prin examenul bulbului şi măduvei cîinelui turbat.

Eu constatasem o deplasare particulară centrală sau către periferie a substanţei cromatice, a protoplasmei celulare — fapt observat mai tîrziu, independent, şi de Marinescu. Asemenea am mai descoperit şi descris: degenerarea vacuolară, dispariţiunea totală a elementelor cromatice, pierderea prelungirilor, modificarea progresivă pînă la dispariţie a nucleilor, dilatarea spaţiului pericelular şi invadarea unor celule embrionare, nu numai în acest spaţiu, dar chiar în celula nervoasă însăşi; în acelaşi timp [am arătat] prezenţa unor corpi mici particulari, hialini, bruni, în parte metacromatici şi înconjuraţi de o zonă palidă. Cîteva celule nervoase, spuneam că sînt înconjurate cu o zonă largă de celule embrionare, formînd noduli, pe care eu i-am numit *noduli rabici.*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În acelaşi timp, am găsit totdeauna în măduva cîinilor turbaţi o dilatare a vaselor, astupate în unele locuri de trombusuri formate din leucocite şi din elemente tot aşa de mari ca leucocitele, dar care conţineau nişte corpusculi bruni, hialini, în formă de stea sau de seceră; trombusurile mai erau constituite din fibrină, fără granulaţiuni libere. Aceste vase trombozate dau loc la hemoragii; ele sînt înconjurate de nişte zone largi de celule embrionare, care de asemenea sînt multe în ţesutul fundamental al substanţei cenuşii, unde au o distribuire difuză. În oarecare cazuri, substanţa cenuşie este atît de cuprinsă de aceste celule, încît ne dă la întîia vedere impresia unui ţesut de inflamaţiune întrerupt de pete mai spălăcite, formate de celule nervoase lipsite de substanţă cromatică.

În serviciul nostru antirabic, toţi cîinii [presupuşi] turbaţi — care au muşcat oameni sau animale, precum şi cîinii ce ne slujesc la experienţe privitoare la turbare sau la alte boale — sînt examinaţi de către un serviciu special în două chipuri: se întăreşte[1] în alcool cu formol o bucată din bulbul lor, a doua zi se fac *cupele*, care sînt colorate cu *fuxină fenicată* şi cu *albastru de metilen policrom. Cupele* sînt examinate cu un *grosisment slab*, iar timpul de 1—5 minute ne este de ajuns.

Dacă se constată în substanţa cenuşie noduli embrionari şi în acelaşi timp o stare embrionară a vaselor, sau dacă vedem o stare embrionară generală cu cromatoliza elementelor cromatice, putem afirma cu toată siguranţa că acel cîine a fost turbat.

Aceste leziuni, în totalitatea lor, sînt caracteristice şi Van Gehuchten se înşeală cînd afirmă că sînt banale.

Acest autor n-a examinat probabil în mod sistematic şi în timpul multor ani bulbul de la cîinii turbaţi. Eu însă, din anul 1891, am examinat regulat bulbul a 487 de cîini. În toate aceste cazuri s-au făcut bineînţeles şi trepanări la iepuri. În 21 de cazuri iepurii au murit de o altă boală sau din cauza unui accident. În 35 de cazuri iepurii n-au sucombat, dar în 431 cazuri au murit de turbare după 8 pînă la 35 de zile de la trepanare. În 384 cazuri, eu diagnosticasem după examenul microscopic *turbare*, în 36 de cazuri am diagnosticat că nu e turbare şi în 77 de cazuri nu m-am putut pronunţa, piesele fiind rău preparate, sau măduvele intrate în putrefacţie, sau mi se trimisese o altă porţiune a creierului, în loc de bulb sau măduvă.

Toţi cei 484 de iepuri inoculaţi din cazurile declarate de mai înainte pozitive au murit de turbare, iar cei 36 de iepuri care au

---

[1] Se fixează (N. R.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

supraviețuit corespund exact cazurilor declarate, tot dinainte, ca negative. Numai în două cazuri declarate negative, iepurii au sucombat după 2 și 4 zile în urma trepanării, însă de o altă boală, nu de turbare.

Cred deci, că nu mă înșel cînd afirm că *examenul microscopic al măduvei cîinelui este unul din cele mai bune mijloace de diagnostic de care dispunem azi în medicină.* El este tot așa de sigur ca și trepanarea și încă mai puțin expus la greșeli, cu o condiție numai: să ni se dea capul cîinelui. În afară de aceasta, putrefacția împiedică mai puțin examenul microscopic, decît experimentarea pe iepuri.

Dacă se ține socoteală de timpul, destul de lung, care trece de la trepanare și pînă la moartea iepurelui, se vor vedea mai bine avantajele metodei mele. Mulți oameni mușcați nu se hotărăsc să facă inoculările din cauză că nu li se spune imediat dacă [acel] cîine a fost turbat. De cîte ori, chiar noi stăm la îndoială și ne gîndim că facem inoculările fără a fi nevoie, unor persoane nervoase, slabe, sau altora care stau departe și cărora tratamentul le cauzează pagube materiale considerabile. Mulți sînt mușcați ușor sau prin stofe dese, pe care colții cîinelui nu le-au rupt.

În afară de acestea, o altă pricină mai însemnată ne impune de a face repede diagnosticul turbării. În urma tratamentului antirabic se pot întîmpla accidente, din fericire rare, semnalate în ultimul timp de dl. Brouardel și care consistă în tulburări nervoase și în paraplegii mai mult sau mai puțin grave. Noi am observat un caz de paraplegie pasageră în urma tratamentului, la un copil mușcat de un cîine care nu fusese turbat, căci iepurele trepanat din bulbul acelui cîine a supraviețuit.

În fața acestor considerațiuni, mă mir de ce institutele antirabice care există n-au controlat și n-au aplicat metoda mea de diagnostic repede al turbării cîinelui. Poate propriile mele restricțiuni, publicate în articolul meu, sau poate temerea că ar fi o metodă complicată sau prea dificilă, a fost cauza acestor ezitațiuni.

Alți autori, deși mai puțin autorizați, și-au exprimat îndoiala lor asupra valorii metodei mele. Cu toate acestea eu am credința sigură că, mai curînd sau mai tîrziu, acest mijloc va înlocui cu folos examenul prin trepanarea iepurelui. Prin această metodă, niciodată nu ne vom înșela, zicînd că [un] cîine nu a fost turbat; vom rămîne în îndoială, numai în cîteva cazuri de la care nu avem măduvă sau bulb, dar în acest caz, persoanele mușcate vor începe tratamentul; în cazurile însă, la care nu vom găsi leziuni rabice (10% aproape), vom

BCU BUCUREȘTI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

putea, în mod absolut, exclude turbarea. Aceste ultime cazuri sînt exact acelea în care inocularea iepurilor dă rezultate negative.

Deşi în cele 487 de cazuri pozitive, nu am declarat prin examenul microscopic că vreun cîine a fost turbat fără ca acest cîine să fi fost în realitate afectat, totuşi această posibilitate nu poate fi exclusă în mod absolut; dar chiar într-un astfel de caz, noi nu vom face decît ceea ce facem de obicei: aplicăm persoanei muşcate tratamentul antirabic.

Într-o serie mare de experienţe, am fost controlat în constatările mele de Şcoala superioară de medicină veterinară, de unde mi se trimiteau bulburi de cîini morţi de diferite boale, sau chiar omorîţi. Întotdeauna însă, am reuşit a deosebi prin examenul microscopic cîinii morţi de turbare.

În ceea ce priveşte îndoiala pe care au exprimat-o oarecare autori asupra valorii metodei mele, putem spune că opiniunile lor nu se sprijină pe fapte bine observate. E de ajuns ca să privim măduva sau bulbul unui cîine turbat, bine preparate, pentru ca să ne convingem de gravitatea leziunilor; dar va trebui să prelungim mult cercetările noastre, pentru ca să putem aprecia importanţa lor, în diagnosticul turbării.

Anunţasem deja în Societatea noastră anatomică că voi reveni asupra cercetărilor mele, cînd citii în „Semaine Médicale" o comunicare a lui Van Gehuchten, făcută Academiei de Medicină din Bruxelles la 27 ianuarie 1900. În această publicare, Van Gehuchten afirmă că poate diagnostica turbarea la toate animalele şi la om, dacă examinează ganglionii rahidieni şi acel al pneumogastricului. În acelaşi timp, acest autor mai afirmă că leziunile pe care le-am descris eu, nu merită importanţa ce li s-a atribuit, [căci] nici una n-ar fi specifică şi nici una n-ar explica simptomele tabloului clinic.

Aceste afirmaţiuni neprobate sînt tot atîtea erori. Să începem prin a analiza afirmaţiunea lui Van Gehuchten în ceea ce priveşte simptomele turbării. Eu am arătat că virusul rabic merge în lungul nervilor, dar că de obicei 1—2 zile înainte de a apărea simptomele, se găsesc la cîine leziuni inflamatoare foarte înaintate în substanţa griză a măduvei şi a bulbului. În acelaşi timp am mai examinat nervii în care inoculasem turbarea, precum şi ganglionii respectivi, fără să găsesc leziuni bine pronunţate. Nu este deci îndoios că în turbare se găsesc de la început leziuni în măduvă şi ar fi într-adevăr extraordinar, dacă acestor leziuni foarte grave, nu le-ar corespunde simptome.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

De altminteri am avut ocaziunea de a studia bine două cazuri de turbare paralitică la om; la amîndouă, am găsit intactă sensibilitatea părţilor paralizate.

La iepuri asemenea, sensibilitatea persistă în regiunile paralizate, dar către sfîrşit, cînd paralizia a cuprins toţi muşchii voluntari, nu mai putem proba existenţa sa, fiind distrusă motilitatea, singurul lucru prin care o putem constata. Uneori există un grad de insensibilitate, [care] niciodată nu este mai pronunţată decît paralizia.

Numai la cîine, am putut găsi o insensibilitate mai pronunţată.

Insensibilitatea nu corespunde unor nervi sau ganglioni limitaţi; ea este în legătură cu părţi foarte întinse ale măduvei şi trebuie să fie cineva foarte preocupat de această idee, ca să poată afirma că tabloul clinic al turbării omului nu denotă decît leziuni ale ganglionilor nervoşi.

Van Gehuchten mai afirmă însă, că leziunile măduvei nu sînt specifice; iarăşi o eroare esenţială. Toată lumea ştie că măduva şi creierul sînt modificate de la început şi că ele sînt părţile care conţin virusul rabic; trebuie deci să presupunem că şi leziunile pe care le găsim sînt specifice.

Nu voiesc a tăgădui rolul nervilor şi al ganglionilor nervoşi în turbare, eu i-am găsit totdeauna virulenţi, în experienţele mele. M-am ocupat mult de studiul acestor ganglioni şi pot mărturisi că nu am găsit încă leziuni aşa de caracteristice, cel puţin la cîine, ca acele din bulb şi măduvă. Persoanele care se ocupă în special cu celula nervoasă pot fără îndoială să găsească alteraţiunile celulare şi proliferaţiunea celulelor care înconjoară celulele ganglionare; dar alte persoane pot să le aprecieze mai greu.

În afară de aceasta, ele se prezintă vederii mai mult sau mai puţin lămurite, după cum coloraţia este sau nu reuşită.

În memoriul meu asupra *patologiei ganglionilor rahidieni,* am descris [aceleaşi] leziuni în mai multe maladii şi am insistat în special, asupra dificultăţii de a aprecia leziunile mai puţin grave, din cauza aspectului variat pe care-l prezintă celulele ganglionare normale; adeseori ele sînt fără nuclei.

Elementele cromatice au de asemenea tipuri diferite în celulele ganglionare şi sînt mai greu de apreciat decît în celulele mari ale măduvei. În fine, nucleii acestor celule ganglionare sînt chiar [în mod] normal deplasaţi şi celulele care le înconjoară se înmulţesc cu cea mai mare uşurinţă, în urma diverselor iritaţiuni. Cu toate acestea, eu ştiu foarte bine că în turbare există modificări ale ganglionilor, mai ales cromatoliza înaintată, cu vacuolizarea şi deplasarea nucleilor; adeseori celulele ganglionare sînt distruse, iar cele ale capsulei prezintă o stare de proliferare mai mult sau mai puţin pronunţată.

La acest tablou care cuprinde leziuni mai mult banale, pot să adaug că se găsesc chiar noduli rabici, precum şi adevărate şiruri de celule nervoase înlănţuite, impresurate cu o teacă de celule embrionare.

Nu am insistat asupra acestor leziuni, pentru că ele nu se pot aprecia aşa de bine ca acelea din bulb şi măduvă; am găsit însă în ganglionii care corespund sciaticului (în care injectasem mai dinainte virus rabic) leziuni mai grave, consistînd într-un grad mai înaintat de cromatoliză şi transformare a ţesutului interstiţial cu proliferarea celulelor fixe, formînd astfel cu leucocitele adevăraţi noduli rabici. Cu toate acestea şi aici, leziunile erau mai pronunţate în măduvă.

Nu m-aş fi ridicat contra celor susţinute de acest autor distins, dacă nu mi-ar fi fost teamă că metoda mea, aşa sigură şi folositoare, ar putea fi definitiv părăsită prin afirmările sale. Sper din contră, că autorii care dispun de un material vast vor reveni asupra chestiunii şi sînt sigur că vor ajunge la aceleaşi rezultate, la care am ajuns eu.

Eu nu mă aşez pe un teren aşa [de] absolut ca Van Gehuchten care, pentru a-şi mări valoarea constatării sale, încearcă de a distruge tot ce existase înaintea sa; ştim bine şi de mult timp, că există în turbare leziuni ale ganglionilor nervoşi şi s-ar putea combina examenul măduvei cu acel al ganglionilor.

Cu toate acestea, eu cred că o mielită, ale cărei leziuni ar semăna cu acele ale măduvei în turbare, va produce [de] asemenea şi leziuni ale ganglionilor, lucru [pe] care l-am constatat în mielitele omului, ale calului, precum şi în mielitele experimentale.

La unele specii de animale se găsesc desigur leziuni mai pronunţate în ganglioni decît în măduvă, mai ales la iepure, la care eu am arătat, deja în primele mele cercetări, că leziunile măduvei sînt mai puţin pronunţate. În preparatele microscopice din măduvă şi ganglionii acestui animal, colorate după Nissl, se poate constata cu ochii liberi chiar, că ganglionii sînt mai palizi din cauza cromatolizei avansate, pe cînd în stare normală, ei sînt mai coloraţi decît măduva; nu e vorba, pe noi iepurele ne interesează mai puţin.

Asemenea leziuni rabice, ale măduvei omului, pisicii şi boului sînt cîteodată mai puţin precise decît [ale măduvei] cîinelui.

Ceea ce ne interesează înainte de toate este *diagnosticul repede al turbării cîinelui* şi din acest punct de vedere examenul ganglionilor nervoși dă, în mîinele persoanelor puțin versate în histologia patologică a sistemului nervos, rezultate mai puțin sigure ca examenul măduvei și bulbului.

Dar, cum Van Gehuchten susține contrariul, chiar pentru diagnosticul turbării cîinelui, îmi permit de a îndruma stațiunile antirabice să supună unui control serios mijloacele de diagnostic repede al turbării cîinelui, arătate de mine și de Van Gehuchten. Din aceasta va rezulta cu siguranță generalizarea unei metode folositoare în tratamentul turbării.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

ANATOMIA PATOLOGICĂ A NEVROGLIEI

Deşi Virchow nu cunoscuse originea nevrogliei, a descris însă cel dintîi acest ţesut şi modificările lui patologice particulare.

De atunci metodele speciale ale lui Ramon y Cajal, Weigert şi Yamagiwa, au pus în evidenţă fibrele nevrogliei, adăugînd cîteva detalii cunoştinţelor noastre anterioare, dar n-au adus, din cauza imperfecţiunii metodelor, destulă lumină în patologia acestui ţesut. Noi ne-am adresat de preferinţă unor metode simple. Nevroglia se prezintă destul de bine, dacă întărim cu îngrijire piesele în *lichidul lui Müller,* dacă le colorăm intens cu carmin şi eozină, şi dacă le observăm cu un grosisment forte.

Prin aceste metode ne putem convinge că nevroglia, într-o epocă puţin înaintată a vieţii embrionare, se prezintă mai întîi ca o reţea formată dintr-o substanţă granuloasă, interstiţială, plastică, a cărei formă este determinată de fibrele nervoase. Substanţa aceasta există de asemenea în protoplasma celulelor mici, care se găsesc în părţile cele mai groase ale acestei reţele. Reţeaua comunică prin ramificările sale cu un strat celular şi fibrilar superficial, precum şi cu un strat care tapisează cavitatea centrală.

M-am întrebat: în ce măsură şi în ce condiţiuni participă nevroglia la procesele morbide ale centrilor nervoşi?

Mai întîi am încercat să studiez această chestiune prin metoda experimentală şi m-am convins prin studiile mele asupra leziunilor precoce ale turbării, că nevroglia începe a prolifera deodată cu celulele endoteliale ale vaselor mici din vecinătatea celulelor mari motrice, începînd din a 4-a zi, în urma injecţiunii cu virus fix, adică înaintea declarării simptomelor rabice.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În acest moment celulele care tapisează cavitățile ce conțin celulele nervoase se umflă și prezintă prelungiri formate la început dintr-o substanță granuloasă, comunicînd cu celulele asemănătoare mai profunde; acestea prin alte prelungiri comunică cu celulele radiate, umflate, atașate prin prelungiri mari, spațiilor perivasculare. În infecțiunea tuberculoasă a meningelor și a creierului, proliferarea nevroglică începe după 8—14 zile [de la inoculare]; ea pleacă de la suprafața cerebrală sub formă de celule mari care comunică între ele prin ramificările lor. Se poate bine vedea că prelungirile sînt mai întîi formate dintr-o substanță plastică, care pleacă din substanța celulară însăși, [substanță] care prezintă aceleași caractere ca și prelungirile. Forma și limitele prelungirilor sînt determinate de formațiunile esențiale, celule și vase, care se găsesc între celulele nevroglice.

Raportul acestor celule cu vasele de nouă formațiune se poate studia; mugurii vasculari sînt în raport cu celule mari stelate care se aplică cîteodată imediat pe ei, alteori sînt numai în contact prin prelungirile lor.

În alte infecțiuni, [în care] microbii formează embolii și focare mielitice în măduvă, nevroglia se arată [mai] degrabă sub forma unei rețele canalizate în partea edemațiată din jurul vasului trombozat. În cazuri de degenerescență, nevroglia apare în jurul vaselor care sînt înconjurate de mai multe rînduri de celule mari, mai mult sau mai puțin umplute de granulațiuni grase. Dacă plecăm de la însuși peretele vasului, observăm o rețea bine colorată, granuloasă, care se întinde între celule, intrînd în raport direct cu protoplasma celulelor nevroglice umflate și foarte granuloase din vecinătate; cîștigăm astfel impresiunea că forma radiată a celulelor ar fi determinată de compresiunea între fibrele și celulele nervoase a acestei substanțe granuloase și colorate care le umple.

S-ar părea că în mijlocul acestei substanțe s-ar forma mai tîrziu fibre nevroglice înconjurînd vasele alterate. Aceste fibre nu provin independente, atingînd sau străbătînd celulele. Astfel, în infecțiunile cronice ale măduvei, se poate constata o teacă destul de precisă de fibre nevroglice înconjurînd vasele alterate. Aceste fibre nu provin din celule, ci dintr-o transformare diferențiată a unei substanțe granuloase, secretată probabil și transformată sub influența celulelor și care se găsește între elementele nervoase ce leagă vasele cu celulele nevroglice.

În oarecare stări iritative putem constata nişte secreţiuni albuminoase ale celulelor nevroglice; ne vom convinge de aceasta dacă disociem celulele cu prelungirile lor. [De] asemenea în scleroza în plăci, sinuozităţile celulelor nevroglice conţin nişte substanţe a căror origine celulosecretoare nu pare îndoioasă. Este deci probabil că celula nevroglică secretă, din cauza comunicării sale cu vasele, substanţe uniforme sau granuloase, pe socoteala cărora se formează fibrele nevroglice. Aceste rezultate mai mult experimentale sînt în acord cu acele din diferite stări patologice.

Din acest studiu rezultă că: a) *Există o legătură strînsă între nevroglie de o parte şi celulele şi fibrele nervoase de altă parte;* b) *nevroglia posedă un sistem canalicular propriu care devine mai însemnat în stările de edem şi de inflamaţiune cronică;* c) *nevroglia posedă calităţi secretoare.*

Partea activă a nevrogliei în diferitele stări patologice este mai întinsă de cum o bănuim de obicei.

Aceasta se constată în toate cazurile de hemoragie sau de ramolisment vechi, în cea mai mare parte a cazurilor de mielite şi de encefalite microbiene sau toxice, acute sau cronice, în stările de degenerare parenchimatoasă, în urma traumatismelor sau iritaţiunilor specifice, în fine, în stările de hipertrofie, de scleroză, în multe cazuri de atrofie, în leziunile de origine embrionară, în hidrocefalie, în cretinism, în jurul pierderilor de substanţă, a cavităţilor şi chisturilor de diferite origini. Proliferaţiuni nevroglice se mai pot găsi în jurul gliozelor, care sînt stări neoplazice puţin pronunţate, în jurul gliomelor, adevărate tumori nevroglice, precum şi în jurul tumorilor de origine foarte diferită.

Acest rol general al nevrogliei în patologia centrilor nervoşi, rol care se întinde şi asupra rădăcinilor şi glandei pineale, ne arată că acest sistem este foarte simţitor faţă de cele mai mici cauze de iritaţie, păstrînd totuşi oarecare particularităţi faţă de iritările vasculare care preced de obicei proliferarea nevrogliei. Numai tîrziu şi o dată cu exsudaţiunile şi degenerările, devine manifestă şi proliferarea. În alte manifestaţiuni cu mers mai încet, proliferarea nevrogliei poate predomina de la început.

Rolul nevrogliei în patologie pare deci a nu fi numai în a susţine, ca schelet, ci mai posedă încă un rol foarte important în nutrirea şi în funcţiunea centrilor nervoşi.

Rolul nutritiv şi secretor al nevrogliei devine foarte probabil dacă nu [chiar] sigur:

a) Prin raportul său cu vasele; în hipertrofia acestui țesut, se poate remarca un canal fin, care leagă prin prelungirea cea mare, vasul cu celula.

b) În cazurile de edem și de neurogliozǎ cronică, ca în pelagră, se observă canale în mijlocul radiațiunilor nevroglice, precum și cavități mici înconjurate numai de formațiuni nevroglice.

c) În procesele neoplazice, celula nevroglică hipertrofiată descrie un cerc în jurul căruia se așează substanțele albuminoase, vitroase sau hialine; masele fibrilare nevroglice se găsesc adesea așezate într-o substanță uniformă sau granuloasă, în raport cu celule nevrologice. De asemenea și globii hialini, vitroși și amiloizi, care se găsesc în jurul vaselor, în inflamațiunile cronice, sînt în raport intim cu nevroglia: ei sînt cîteodată chiar incluși în celulele nevroglice.

Pe de altă parte, influența nevroglică asupra vaselor este de netăgăduit în tabes, unde vasele părților sclerozate sînt adesea înconjurate de o zonă groasă de nevroglie, în mielitele cronice, unde proliferațiunea considerabilă a fibrelor și a celulelor nevroglice pleacă din pereții vasculari.

Într-un mare număr de gliome și de glioze telangiectatice, dilatația vasculară și exsudația sînt în raport așa de intim cu proliferația nevrogliei, încît ne putem întreba dacă acțiunea mecanică a nevrogliei nu determină aceste dilatațiuni și proliferațiuni vasculare, adesea enorme și periculoase.

Vasele și celulele nervoase sînt mai ales legate prin nevroglie și nu e prea hazardat de a presupune că marile celule nervoase posedă o capsulă formată din fibre și celule de natură nevroglică, în legătură cu vasele. Învelișul acestor spații posedă într-adevăr un caracter mai mult nevroglic. Se găsesc în mielitele cronice scleroze ale țesutului nervos; în leziunile cavitare se poate observa o vacuolă în mijlocul unei mari celule nevroglice. Tot astfel în glioze, în pelagră sau în scleroza în plăci, se găsesc celule nervoase mari, degenerate, înconjurate cu o rețea groasă de celule nevroglice.

Nu e îndoială că aceste celule proliferate sînt efectul degenerescenței celulelor nervoase și e mai ușor de presupus că e vorba de celule care formează și în starea normală peretele spațiului pericelular și care prin proliferația lor, comprimă sau înlocuiesc celulele, decît de a presupune o migrațiune, sau o tendință fagocitară a acestei nevroglii.

În ceea ce privește raportul nevrogliei cu fibrele nervoase, studiile noastre ne arată că într-o serie de stări patologice, nevroglia intră în raport intim cu fibra nervoasă, înlocuind mielina prin fibre şi teci concentrice groase, de natură nevroglică. Este sigur că nevroglia constituie, chiar în starea normală, o parte a tecii nervoase. Sînt acele granulaţiuni sau inele care se găsesc din distanţă în distanţă chiar în mielite şi care se colorează după metoda lui Weigert şi Yamagiwa. În cazuri de mielită cronică microbiană foarte limitată, se pot urmări aceste îngroşări nevroglice ale fibrelor nervoase, pînă la dispariţia cilindraxului. Un alt raport există între nevroglie şi cilindrul ax. În nevrogliome moi, se găseşte adesea o mare parte a tumorii formată de cilindracşi excesiv de hipertrofiaţi, sub influenţa proliferaţiunii nevroglice. În aceste cazuri, se observă adesea în masa hialină a unui segment al cilindraxului un nucleu mare, de unde pleacă prelungiri în forma unei stele sau pensule, în raport cu reţeaua nevroglică şi dînd reacţiunea fibrelor nevroglice.

Nu este nici o îndoială că nevroglia poate determina de-a dreptul distrucţiunea fibrei nervoase, precum şi hipertrofia cilindrului ax prin celule nevroglice.

Rolul cel mai important al nevrogliei este de a înlocui ţesutul pierdut, de a forma cicatrice, scleroze sau mase de căptuşeală a pierderilor de substanţă; trebuie să adaug şi producerea şi secretarea de substanţe patologice omogene, granulate şi filamentoase. Se pot într-adevăr distinge adeseori, prin sediul şi prin raportul lor cu vasele pe de o parte şi cu celulele nevroglice pe de altă parte, exsudaţiunile vasculare, de acelea de origine nevroglică, pe cînd în alte cazuri produsele acestor două formaţiuni se confundă. Produsele nevroglice sînt evidente în locurile unde formaţiunile nevroglice sînt abundente: astfel, în gliozele din jurul canalului central[1]), precum şi în [cele din] interiorul acestui canal, în sclerozele şi cicatricele ependimare şi în acele ale suprafeţei creierului, unde aproape nu se găsesc vase ci mase de stele imense, cu fibre nenumărate, rigide, în parte canalizate, centrele stelelor [fiind] formate de cavităţi sau de nuclei mari.

Aceste celule sînt înconjurate de substanţe omogene, dure, a căror origine nevroglică e sigură; în gliozele de la periferia măduvei şi a rădăcinilor nervoase, se observă adesea în interiorul tecii unei fibre nervoase (fără intervenţia vaselor), o reţea formată din mase mari de fibre granulate, conţinînd substanţe albuminoase în ochiurile ei. *În aceste cazuri e vorba fără îndoială, de un fel de secreţiune din partea nevrogliei.*

---

[1]) Canalul ependimar (N.R.).

În ceea ce privește tumorile nevrogliei, trebuie să admitem pe lîngă forma infiltrată difuză, forme limitate, neconținînd elemente nervoase. Formele difuze trec fără limită precisă în scleroze și chiar în inflamațiuni parenchimatoase. Mai ales gliozele difuze, formele traumatice și hemoragice ale siringomieliei, gliozele posthemoragice ale creierului, scleroza în plăci, scleroza difuză, hiperplazia congenitală difuză a creierului, se găsesc la limită între glioze și inflamația cronică, și putem zice în general, că inflamațiile cronice, hiperplazice, ale centrelor, posedă în același timp tendința unei proliferațiuni și neoplazii nevroglice. În aceste formațiuni se găsesc de obicei fibre și celule nervoase și adesea avem impresiunea că există o proliferațiune a acestor elemente; dar fiind vorba de formațiuni cu un caracter embrionar, este greu de a stabili natura nervoasă a unor grupe celulare. În scleroza în plăci și în nevrogliomele lui Klebs am întîlnit adesea astfel de formațiuni în diviziune indirectă, din care, o parte prezintă caracterele celulelor nevroglice, pe cînd alte părți prin forma lor, prin nucleul, granulațiunile și prelungirile lor, amintesc celulele nervoase tinere.

O mare parte a acestor tumori e formată nu numai de nevroglie, dar mai ales de produse nevroglice variate, de cilindracși hipertrofiați, modificați [și] fragmentați, de vase dilatate, adesea pe cale de proliferație sau de degenerescență, precum și de produse variate de origine vasculară, în sfîrșit, de fibre nervoase degenerate sau de noi formațiuni și de celule nervoase. Deoarece adesea se găsește o adevărată neoplazie celulară de elemente constituind pereții vasculari, trebuie să admitem caracterul sarcomatos al unei părți a acestor tumori.

Ependimul, mai ales acela al canalului central, foarte sensibil la iritațiuni de orice fel, ia adesea o parte importantă în aceste neoplazii, păstrîndu-și caracterele de înveliș epitelial, sau transformîndu-se în celule nevroglice, fără să-și piarză cu toate astea caracterul de a îmbrăca ca un epiteliu o cavitate care se produce în tumoare. Tot astfel în gliozele retinei, elementele diferențiate intră în formațiunea tumorii, păstrîndu-și totuși caracterele sau transformîndu-se într-un fel de epiteliu și căptușind micile cavități.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CURS DE BACTERIOLOGIE

PREFAŢA

Bacteriologia în anii din urmă n-a făcut numai progrese enorme, dar şi-a schimbat chiar direcţiunea, creînd o nouă metodă de cercetare, pătrunzînd în raportul intim care există între microb şi organism. Din această cauză, lecţiunile mele de bacteriologie a căror primă ediţiune a apărut în anul 1892, au trebuit să fie mult modificate şi lărgite.

Am ţinut cu atît mai mult să insist asupra acestei direcţiuni noi, cu cît bazele acestei direcţiuni s-au format, în parte cel puţin, prin lucrările institutului nostru, astfel încît era important ca în această nouă ediţiune a lecţiunilor noastre de bacteriologie să concretizăm, deşi în mod foarte succint, punctul nostru de vedere şi rezultatele obţinute prin lucrările noastre.

Aceste lecţiuni nu sînt nici ele lipsite de inconvenientele care provin din lipsa de stenografi, cu toate că d-nii asistenţi care cu mari îngrijiri au cules lecţiunile mele, s-au folosit la redactarea lor de mai multe publicaţiuni ale mele, revăzute de mine.

Partea tehnică a bacteriologiei, care e de cea mai mare trebuinţă, cred că a fost expusă în mod destul de lămurit în această lucrare, aşa că va putea servi spre orientare în lucrările bacteriologice de care au nevoie medicii în funcţiuni publice.

De asemenea s-au adăugat cîteva figuri explicative, iar exteriorul manualului a fost îngrijit mai mult decît în prima ediţiune, astfel încît aceste lecţiuni, împreună cu lecţiunile de anatomie patologică generală care au apărut în anul trecut vor merita a figura în mod demn în biblioteca manualelor utile medicului romîn.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În fine, trebuie să exprim recunoştinţa mea d-lor dr. V. Oprescu fost asistent al institutului şi S. Nicolau, preparator al institutului, pentru zelul şi priceperea pe care au desfăşurat-o în redactarea acestor lecţiuni.

INTRODUCERE

Investigaţiunea curat morfologică nu satisface spiritul critic. Este o lege fundamentală a spiritului omenesc, ca într-un anumit stadiu al dezvoltării sale, să înceapă a căuta natura, cauza şi legăturile cauzale ale fenomenelor. În acelaşi timp, e o regulă ca spiritul primitiv să creadă că poate explica originea lucrurilor, cu ajutorul unor puteri supranaturale, ocolind legătura lor cea mai apropiată; de aici au rezultat speculaţiunile teologice cele mai variate. Astfel, din timpurile cele mai vechi, boalele şi anume acele pustiiri care vizitau genul uman sub formă de epidemii au fost atribuite unor puteri răuvoitoare, supărării zeilor.

Dar chiar în antichitate unele spirite distinse, emancipîndu-se de sistemele obişnuite, al căror fond nu era constituit decît de speculaţiuni teoretice, s-au apropiat mult, bazaţi pe o observaţie şi pe o investigaţie îngrijită, de adevărata cauză a boalelor. Deja vechii egipteni cunoşteau diferiţi paraziţi ai intestinului, cum şi simptomele cauzate de ei şi nu le-a lipsit mult spre a atribui şi alte simptome morbide acţiunii vătămătoare a unor fiinţe animate. În special renumiţii medici arabi ai evului mediu, a căror eminentă putere de observaţie o admirăm — şi care între altele cunoşteau parazitul rîiei, pe care abia îl putem vedea cu ochii liberi — comparau boalele infecţioase cu un proces de fermentaţie, ce se petrece în organism. Această concepţiune o întîlnim chiar în *Coran*. Totuşi aceste scînteieri ale cunoştinţei se stinseră repede.

Chiar după ce Leeuwenhoek a descoperit acum 2 secole microscopul compus, cu ajutorul căruia examină micile organisme ce trăiesc în apă, descrierea acestora deşteptă iarăşi vechile ipoteze şi se descriseră muşte pestilenţiale microscopice. Leeuwenhoeck a fost în acelaşi timp primul care a văzut bacterii; în cartea sa a desenat chiar bacilii care se observă în gură. Pe baze cu totul diferite este întemeiat parazitismul lui Sydenham, care formă ideea fundamentală a unei şcoli medicale. Aceasta considera boala ca un parazit ce se naşte şi trăieşte pe socoteala organismului.

Numai către mijlocul acestui secol, chimiştii şi fiziologiştii au reluat vechile idei relative la analogia boalelor cu procesele fermentative. Cagniard De La Tour, Schwann şi alţii, au recunoscut că fermentaţia şi putrefacţia sînt cauzate de organisme vegetale mici; Schwann a găsit chiar că fermentaţiunea alcoolică e determinată de un ferment organizat. Medicii au utilizat această descoperire pentru a explica originea unor anumite boale prin astfel de organisme. N-a trecut însă mult şi această direcţiune de investigare fu eclipsată de doctrinele lui Liebig, care atribuia fermentaţia numai unor fenomene chimice, fără intervenţia vreunui organism. Curînd după aceasta, ideea unei origini parazitare a boalelor infecţioase găsi un apărător zelos în botanistul Hallier. Din nefericire, acest cercetător, nefiind ajutat de metode exacte, a căzut în erori care au fost combătute de botanişti distinşi şi astfel ideea sa fundamentală justă a fost periclitată din nou, înainte de a fi avut succesul meritat.

De la apariţiunea lui Pasteur pe arena ştiinţifică, începe o epocă nouă de investigaţiune ştiinţifică a fermenţilor şi a boalelor infecţioase. La intervale scurte apărură lucrările lui Pasteur asupra vinului şi boalelor sale, asupra berii şi boalelor sale, asupra unei noi teorii a fermentaţiei, apoi asupra boalelor viermilor de mătase şi asupra provenienţei lor.

Deja mai înainte, Davaine şi Rayer în anul 1850, constataseră prezenţa unui mic bastonaş în sîngele animalelor moarte de cărbune, şi curînd după aceasta, acelaşi bastonaş fu descris şi de Pollender care pretinde în acelaşi timp că ar fi văzut bastonaşele încă din anul 1847. Fără îndoială Davaine e acela care prin numeroase şi indiscutabile experienţe constatase că boala e cauzată de un parazit. Lucrări mai noi ale lui Pasteur şi în special metodele sale de culturi exacte, au transformat doctrina importanţei esenţiale a microorganismelor în fermentaţie şi în producţiunea anumitor boale infecţioase, într-o ştiinţă exactă. Pasteur lucra cu o serie continuă de culturi absolut curate ale acelor organisme care nu mai conţineau nimic străin şi cu care putea obţine efectul, ce avea de bază, energia specifică a acestor organisme.

O astfel de cultură pură a bacteriilor cultivate din sîngele de cărbunos era totdeauna în stare să provoace boala. În acelaşi timp, cînd Pasteur se ocupa cu completarea cercetărilor lui Davaine asupra antraxului şi stabilea legătura microorganismelor cu piemia, septicemia şi putrefacţia, apăru prima lucrare a lui Robert Koch asupra etiologiei cărbunelui, în care acest cercetător stabilea analogia dezvoltării bacilului cărbunelui cu aceea a bacilului fînului, descris puțin mai înainte de Ferdinand Cohn.

În același timp apărură și în Germania mai multe date asupra etiologiei unor boale infecțioase; totuși acele date nu erau decît încercări insuficiente, fără o valoare pozitivă. Progrese esențiale în cunoașterea cauzelor boalelor infecțioase trebuiau făcute mai întîi pe terenul experimentării. Acestei categorii îi aparțin experimentele lui Davaine, ale lui Coze și Feltz, ale lui Billroth și Ogston [și în mod] deosebit lucrarea lui Koch asupra boalelor infecțioase prin plăgi produse în mod experimental la animale. Prin această lucrare s-a dat prototipul pentru investigațiunea exactă în domeniul boalelor infecțioase.

Și lucrările lui Recklinghausen, Cohnheim, Orth, Klebs și Birch-Hirschfeld au dat impulsiune la o cercetare mai serioasă a legăturii cauzale a microorganismelor cu boalele infecțioase prin plăgi. Klebs și Eberth au găsit în febra tifoidă un bacil; Nepveu, Orth, Lukomsky și Fehleisen au descris coci particulari în produsele erizipelului; Obermeier a descoperit spirochețîi febrei recurente. În același timp botaniștii Naegeli, Brefeld, Cohn, Zopf și Flügge căutau să stabilească locul bacteriilor în sistemul naturii.

Timpii mai noi au adus încă o mulțime de fapte, care au demonstrat legătura cauzală a numeroase boale cu bacterii specifice. Astfel, pentru cunoașterea bacilului leprei au contribuit lucrările lui Hansen, Neisser, Cornil și Suchard, Babeș. Eu am descris încă din anul 1881 bacilul morvei, iar Schütz și Löffler au demonstrat în anul 1883 originea parazitară a acestei boale. În anul 1882 Koch demonstră în mod strict exact originea bacilară a tuberculozei; Neisser constată prezența constantă a unor coci caracteristici în puroiul blenoragic. Klebs, Friedlaender, Talamon, Gram, demonstrară natura parazitară a pneumoniei fibrinoase; Koch descoperi bacilul holerei; Rosenbach, Passet, au izolat diferitele specii de bacterii ale boalelor infecțioase din plăgi.

Cu tot scepticismul ce a domnit la început și pe care clinicienii, patologiștii și igieniștii l-au arătat față de noile cercetări și care era pînă la un punct oarecare justificat prin unele publicațiuni grăbite, superficiale, noua doctrină ajunse îndată să domine științele amintite.

Chiar publicul medical manifestă acum mai mult zel pentru a-și asimila noua doctrină și tinde să aplice cu nerăbdare în profilaxie și terapeutică, cunoștințele datorite bacteriologiei.

Bacteriologia noastră publicată în anul 1885 a căutat să corespundă mai întîi acestor trebuinţe; în acelaşi timp am căutat să tratez bacteriologia ca o ştiinţă de sine stătătoare; prin aceasta cred că am evitat şi discuţiunea dacă bacteriologia trebuie încorporată în igienă, în patologie sau în vreo altă ştiinţă medicală.

În ceea ce priveşte bacteriologia ca istorie naturală a bacteriilor, ceea ce ştim asupra ei nu este suficient pentru a servi ca bază unei ştiinţe exacte; astfel botaniştii nu-i vor da bucuros drept de cetăţenie în sistemul lor, după cum nici chimiştii nu vor admite că ceea ce ştim pozitiv asupra însuşirilor chimice ale bacteriilor, este de ajuns pentru a crea o chimie a proceselor bacteriene.

Faţă de marea însemnătate a bacteriilor pentru medicină, ele merită a forma obiectul unui tratat independent. Ştiinţa aceasta are tocmai un scop deplin justificat şi deşi obiectul său ar putea aparţine şi unei alte ştiinţe, din momentul în care-l tratăm cu privire la medicină, poate fi tratat cu succes din acest punct de vedere, ca parte constitutivă a ştiinţei medicale.

Nu a fost nevoie să aşteptăm pînă ce botaniştii să încorporeze bacteriile în sistemul lor; şi totuşi prin studiul lor s-a ajuns la rezultate de o mare însemnătate în privinţa prevenirii boalelor şi în tratarea boalelor infecţioase. O metodă proprie a studiului bacteriilor a luat naştere, metodă care se datoreşte lui Pasteur. Ea începe cu determinarea formei şi speciei. Ea pune baza cea mai mare pe acţiunea pe care bacteriile o au asupra organismului; de cea mai mare însemnătate pentru ea este întrebarea dacă o specie de bacterii poate să producă boala. Se caută apoi dacă bacteria provine din aer, apă sau pămînt, pe ce cale ea ajunge în organism, cum se răspîndeşte şi [se] localizează în el, prin ce mecanism provoacă boala şi prin ce mijloace se luptă organismul împotriva ei. Se caută să se izoleze bacteria precum şi produsele chimice otrăvitoare secretate de ea şi cărora li se atribuie acţiunea patogenă. Se înţelege de [la] sine că e de o mare importanţă de a afla care sînt condiţiile priincioase şi care cele vătămătoare pentru o anumită bacterie. Asupra acestei din urmă chestiuni s-a ajuns deja .... la rezultate care au devenit nu numai bazele chirurgiei moderne, dar care sînt chemate a da baze noi pentru o igienă modernă şi pentru terapeutică.

Cu aceasta nu voim să afirmăm că în privinţa medicală, bacteriologia reprezintă un tot desăvîrşit. Mai că nu cunoaştem o bacterie patogenă, ale cărei însuşiri biologice şi ale cărei relaţiuni cu boala să fie complet elucidate, deşi prin analogie, trebuie să admitem că probabil toate boalele infecţioase sînt produse de bacterii sau de organisme asemănătoare ; sînt numai puţine boale a căror origine o putem atribui acţiunii [specifice a] unor bacterii cunoscute, pe cînd la alte boale vedem că se întîlneşte întotdeauna o anumită specie de bacterie, dar a cărei legătură [specifică] cu acea boală nu s-a putut constata. În fine asupra cauzei unui mare număr de boale, nu sîntem deloc edificaţi. Lucrările numeroase, pline de succes din ultimele două decenii, se datoresc în primă linie perfecţionării mijloacelor tehnice. Însuşi studiul, prevenirea şi combaterea boalelor infecţioase, care au fost urmărite sub impulsiunea spiritului de conservare în timp de secole, au făcut, graţie cercetărilor bacteriologice, progrese repezi şi neaşteptate.

Spirite distinse şi-au depus toate silinţele pentru propăşirea acestui cîmp de activitate atît de fertil.

Progrese însemnate în metodele de cercetare histologică, construcţiunea de microscoape perfecţionate, întrebuinţarea culorilor de anilină care pun într-o lumină surprinzătoare bacteriile în legătură cu alteraţiunile ţesuturilor provocate de ele, au fost tot aşa de binefăcătoare pentru progresele acestei ştiinţe ca şi perfecţionarea metodelor de cultură. Prin aceste metode sîntem în stare a ne da seama, cu o siguranţă abia închipuită, de varietatea nesfîrşită a lumii bacteriilor, a cultiva în stare pură numeroase bacterii şi de a vedea cum bacteriile formează, în condiţiuni favorabile, colonii vizibile cu ochiul liber, colonii care diferă după specia de bacterii şi care pot chiar să caracterizeze o specie.

Chimia modernă ne-a pus de asemenea [de] curînd la dispoziţie, mijloace pentru a pătrunde natura acelor procese care sînt provocate de fenomenele vitale ale bacteriilor. Pentru noi, produsele toxice fabricate de bacterii nu au numai importanţă întrucît noi am învăţat a cunoaşte unele otrăvuri fabricate de bacterii a căror acţiune concordă cu însuşirea patogenă a unora din ele, dar mai cu seamă deoarece, cu ajutorul acestor toxine putem preveni boala şi reuşim să preparăm substanţe terapeutice specifice. Încîntaţi de achiziţiunile unei ere noi, sîntem foarte înclinaţi a uita sau a nu aprecia îndeajuns greutăţile luptei desfăşurate pentru a cîştiga ceea ce posedăm acum ca ştiinţă pozitivă ; asemenea sîntem dispuşi a uita ce număr mare de teorii au rămas [fără] scop, de cînd s-a găsit cauza boalelor infecţioase cum şi calea cea dreaptă pentru studierea lor.

Nimeni nu se mai gîndeşte astăzi la o origine spontanee a boalelor infecţioase, o idee care s-a menţinut din timpurile cele mai vechi pînă în zilele noastre. Febra tifoidă nu mai este efectul unui virus, tuberculoza nu este numai rezultatul sărăciei şi al slăbiciunii. Organismele care cauzează aceste boale sînt deja cunoscute; rămîne acum numai o întrebare subordonată, [aceea] de a şti care sînt condiţiunile în care paraziţii ce provin din afară pot intra în organism şi găsi condiţiuni favorabile pentru existenţa lor parazitară. Convingerea mea e că graţie progresului cunoştinţelor noastre vom atribui un număr din ce în ce mai mare de boale unor influenţe exterioare şi că va veni un timp cînd vom reuşi a face aceasta pentru toate boalele. Din momentul ce această cunoştinţă se va fi generalizat, terapeutica, care aşa de des tinde către lucruri imposibile, deoarece voieşte să vindece boala împreună cu alteraţiunile (leziunile) cauzate de ea, va fi înlocuită printr-o igienă şi o profilaxie aplicată de societatea însăşi.

Îmi voi permite a aminti şi cu această ocaziune, acea veche teorie reprezentată prin spirite eminente, care n-au încetat un singur moment de a admite specificitatea boalelor. Evident că acele spirite erau dotate cu un mare talent de observaţiune, căci ei fără cunoştinţa cauzei, ci numai din observaţiuni clasice au văzut just diferenţa între boalele infecţioase, cum şi punctele de asemănare între ele.

Dar şi aici, faţă de necunoştinţa naturii boalelor infecţioase, preponderenţa unei singure metode a dus la greşeli.

Cînd Bichat crease anatomia generală, se credea că se poate ghici distincţia boalelor. Astfel s-a născut simpla dar cu totul ipotetica dihotomie a lui Brown şi Broussais; aceasta din urmă prin teoria sa despre iritaţie şi inflamaţie, lasă ca toate distincţiunile observate cu îngrijire să apară ca superflue. Chiar şcoala clasică anatomopatologică reprezentată prin Laënnec, Cruveilhier, Rokitansky, Andral etc., descrisese în mod conştiincios sediul boalelor, dar nici ea nu a recunoscut legătura esenţială a multor boale. Chiar histologia patologică şi anume patologia celulară, a cărei înaltă valoare consta în impulsiunea dată studiului istoriei dezvoltării productelor patologice şi prin care s-au revelat detaliile mai fine ale leziunilor, anume prin lucrările epocale ale lui Iohannes Müller, Virchow şi alţii, a avut de urmare o concepţiune mai mult generalizatoare decît o separare, o specificare conformă naturii boalelor.

Pe baza observaţiilor clinice s-a întemeiat doctrina specificităţii boalelor, reprezentată prin Bretonneau şi Trousseau, doctrină care este demonstrată prin fapte uşor de controlat. Exemple numeroase despre acest mers evolutiv al cunoştinţelor noastre în etiologia boalelor infecţioase vom găsi în partea specială a acestei lucrări.

Toate împărțirile fondate pe altă cale decît pe aceea a cunoașterii imediate a cauzelor, nu au decît o valoare dubioasă. Vom vedea că împărțirea acestor boale în contagioase, infecțioase și miasmatice, corespunde ici și colea unei însușiri biologice a bacteriilor patogene, dar că pentru multe boale nu este tocmai necesar a se propaga pe una din cele trei căi amintite. Tot așa de puțin necesar ni se pare în prezent de a clasifica bacteriile care cauzează boli, luînd de bază această însușire a lor. De fapt cunoaștem viața acestor bacterii prea puțin, pentru ca să spunem precis care din ele sînt paraziți obligați și care facultativi, respectiv saprofiți. Și mai puțin sîntem în stare de a stabili pe această bază grupe de boli precis limitate.

După lupte îndelungate noua doctrină a ajuns așa departe încît nu mai merită să stăm de vorbă cu adversarii săi. Nu a fost însă totdeauna așa. După cum s-a petrecut la descoperirea [și] altor fapte în domeniul științelor naturale s-a întîmplat și în bacteriologie, ca pe încercări și pe fapte puțin solide să se construiască ipoteze hazardate. Totuși, cu timpul s-au înmulțit cercetările care erau destinate a stabili o legătură mai strînsă între ipoteze și fapte. Criteriul pentru justețea ipotezei era că cu cît o lucrare era fondată pe mai multe fapte, cu atît era mai consolidată. De la data acestor cercetări, îndrăzneala ipotezelor cum și mulțimea de lucrări și păreri premature au fost combătute în orice domeniu care atingea direcția cea nouă, de oameni însemnați.

De altfel mulți combăteau ideile cele noi pentru că țineau prea mult la cele vechi. Totuși toți acești adversari, care descopereau părțile slabe ale noii doctrine și îndemnau la investigațiuni noi și mai fundamentale, au trebuit în cele din urmă să cedeze logicii faptelor. Numai aceia care nu au pătruns în acest subiect, sau pentru care erori de mult combătute erau considerate ca fapte demonstrative, cum și scepticii, ale căror argumente atacă baza întregii noastre cunoștințe despre natură, nu voiesc să recunoască bacteriologia.

Știința noastră însă pășește neîntrerupt mai departe. Marele cugetător ca și micul lucrător găsesc aici un cîmp abundent pentru activitatea lor, presupunînd că făclia lor conducătoare este adevărul și conștiinciozitatea. Histologia patologică constituie [pe] de altă parte o bază foarte sigură pentru cercetări ulterioare ; pe acest domeniu am cîștigat o experiență vastă și sînt printre cei dintîi care am întreprins cercetări asupra dezvoltării agenților patogeni. Rămîne rezervat bacteriologiei moderne de a însera [toate] bacteriile în sistemul istoriei naturale, de a crea o nouă chimie patologică a proceselor bacteriene și de a scruta mai de aproape lupta bacteriilor cu organismul viu. Cînd după aceasta se vor mai clarifica chestiunile ce privesc constituţia, puterea de rezistenţă a individului, cînd în fine o civilizaţie mai înaltă va înlesni societăţii o judecată clară asupra puterii demonstrative a faptelor ştiinţifice, atunci şi prevenirea boalelor, va fi devenit o problemă rezolvabilă şi a cărei soluţie va sta în mîinile societăţii însăşi.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DESPRE COMBATEREA RĂPCIUGII CAILOR

I. MALEINA

Au trecut mai bine de zece ani de cînd, din diferite țări, s-au comunicat rezultatele unor cercetări întreprinse cu substanțe specifice, cu ajutorul cărora diferiți cercetători au crezut să obțină diagnosticul morvei, prevenirea și vindecarea acestei boale. Cu toate acestea, opiniunile sînt în divergență în ceea ce privește valoarea rezultatelor obținute și a metodelor care trebuiesc urmărite. Din acest punct de vedere cred deci că este de dorit, ca această chestiune să fie discutată din punctul de vedere experimental și critic.

Atunci cînd, sub impresiunea lucrărilor lui Hankin asupra produselor toxice ale cărbunelui, precum și ale lui Roux și Chamberland asupra imunității prin substanțe solubile, am căutat să stabilim substanțele chimice specifice ale bacilului morvei, ni s-a părut că am reușit a găsi un mijloc specific pentru această boală. Dl. dr. A. Babeș, chimistul institutului nostru, publicase atunci cercetările sale asupra substanțelor toxice obținute din bacilii morvei, substanțe care ne-au dat rezultate încurajatoare în tratamentul boalei, pe cînd în același timp Helman preparase un extras din bacilii morvei cu care susținea că ar fi în stare să imunizeze animale în contra răpciugii. Mai cu seamă atunci cînd am precipitat cu alcool sau cînd am saturat cu săruri neutre, am reușit să obținem o substanță care a dat reacțiunea albumozelor și prin mijlocul căreia am putut trata cu succes cobaii infectați cu morvă. În iulie 1890, Hankin a publicat rezultatele noastre la „Royal Medical Society" din Londra.

La 1891, Helman, Kalning, A. Babeș și Preusse au continuat cercetările lor, încercînd a prepara din produsele bacililor

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

morvei o substanță analogă tuberculinei. N-ar avea nici o importanță de a stabili căruia din acești autori i se cuvine dreptul de prioritate; atîta e cert, că primele publicațiuni sînt datorite autorilor ruși, mai ales lui Helman, care afirmase că un extras din bacilii morvei poate fi întrebuințat pentru diagnosticul morvei, deoarece extrasul acesta, injectîndu-se unor cai răpciugoși, dă naștere unei ascensiuni termice și unei tumori în locul injecțiunii. Cercetările noastre personale datează și ele de la începutul anului 1891; ele se află descrise în teza medicului veterinar A. Moțoc, precum și în două studii publicate în „Deutsche medicinische Wochenschrift" și în „Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique".

Cu această ocaziune, noi am mai insistat asupra faptului că aceste substanțe, întrebuințate un timp mai îndelungat și în mod sistematic, ar putea chiar să vindece răpciuga. Vindecarea aceasta am putut-o observa la o serie de cobai care, după ce au fost infectați cu morvă, au fost tratați cu doze crescînde, pe cînd animalele de control au pierit de răpciugă. Moțoc și A. Babeș au tratat în modul acesta mai mulți cai răpciugoși cu extrasul preparat din culturi de morvă pe care Babeș l-a numit „morvină"; după un tratament de 2—3 luni cu doze crescînde, au dispărut toate simptomele de morvă și animalele tratate nu mai prezentau nici o reacțiune, atunci cînd li se făcea cîte o injecțiune de maleină. Tratamentul acesta avea numai un inconvenient datorită faptului că extrasul nostru a fost foarte toxic; această toxicitate însă a diminuat foarte mult, îndată ce am modificat modul de preparațiune. Astăzi morvina produce reacțiunea febrilă și locală, însă fără a prezenta toxicitatea dinainte, așa că pînă la un punct oarecare s-ar putea zice că a devenit toxoidă. Se poate însă că prin această modificare, substanța noastră a pierdut din acțiunea sa curativă.

Cercetările acestea periculoase au cauzat moartea lui Kalning și a lui Bertusch, colaboratorul lui Helman și au avut drept rezultat întrebuințarea maleinei sau a morvinei, pe o scară mai largă, pentru diagnosticul morvei. O acțiune analogă desfășoară și substanța preparată de Preusse prin infuziunea culturii sterilizate în glicerină.

În ce privește modul de preparațiune al diferitelor feluri de maleină, e suficient să trimitem la lucrarea lui Kresling. Autorul acesta crede că există maleine care cauzează numai o ascensiune termică, pe cînd alte maleine provoacă și o reacțiune locală.

Ni se pare însă că această părere nu este exactă, deoarece autorii care nu amintesc reacțiunea locală au trecut-o poate cu vederea la început. S-a pretins, că numai culturile foarte virulente pot da o maleină bună, pe cînd noi am putut constata mai tîrziu că nu trebuie să existe neapărat o legătură directă între virulenţă, toxicitate şi reacţiune. În realitate obţinem azi aceeaşi reacţiune ca şi în trecut, deşi nu întrebuinţăm decît produse care de abia sînt toxice.

Substanţele acestea se prepară de Pearson la Berlin, de Bromberg la Harkov, de Roux la Paris, etc., putîndu-se deosebi produse lichide (Helman, Kalning, Pearson, Bromberg, Preusse, Roux-Nocard) şi produse solide (A. Babeş, Foth, Kilborn şi Schweinitz). Toate aceste produse derivă din culturi cît se poate de virulente; virulenţa se obţine prin trecerea virusului prin iepuri şi prin pisici. Din sîngele unui iepure mort de două zile Roux şi Nocard fac însămînţări pe cartofi în eprubete, cultura se ţine trei zile la 37°, se amestecă cu puţină apă fiartă şi după ce s-a filtrat prin pînză, se injectează unui iepure în vîna auriculară, menţinînd astfel virulenţa. Maleina se obţine din culturi în glicerină şi bulion; baloanele rămîn o lună în termostat, după care se sterilizează, volumul lor fiind redus la a zecea parte. Precum se vede, modul de preparaţiune se aseamănă cu acel al tuberculinei. Produsul acesta se păstrează bine, însă după experienţa noastră nu aşa de bine ca produsul pulveriform. Am constatat de asemenea că e necesar ca la fiecare transport să se examineze doza activă, deoarece se întîmplă să existe deosebiri între o expediţiune şi cealaltă.

Maleina noastră (morvina) se prepară în modul următor: culturi bogate din material virulent se amestecă cu cartofi în formă de pastă; după ce au stat 5—6 săptămîni la termostat, se pun în baia marină la 68°, unde rămîn timp de trei ceasuri jumătate; apoi se emulsionează cu apă, se filtrează prin filtrul Witt, filtratul se precipită în alcool, se filtrează din nou, iar precipitatul din filtru se spală bine, întîi cu alcool şi apoi cu eter. Praful se usucă apoi repede în vid, după care poate să rămîie activ mai bine de trei ani.

Produsul lui Foth, *malleïnum siccum,* se prepară din culturi virulente, care au fost trecute pe cobai; animalele mor după opt zile. Culturile rămîn 20 zile la termostat, după care volumul lor se reduce la a zecea parte la temperatura de 80°, se precipită în 30 [de] volume [de] alcool absolut, se usucă la vid prin clorură de calciu, se amestecă cu apă şi se precipită din nou. Trebuie cu această ocaziune, să amintesc din nou prioritatea şi superioritatea morvinei preparate de dr. A. Babeş, care încă cu doi ani înaintea lui Foth a fost preparată în acelaşi mod, cu deosebire însă că produsul nostru a fost mai curat şi mai activ, căci Foth, făcînd precipitarea în alcool absolut, a precipitat şi diferite substanţe inactive.

De regulă, o doză de 0,25—0,30 cc maleină Roux-Nocard corespunde unei doze de 0,02—0,03 cc de morvină A. Babeş şi la 0,05—0,06 cc maleină Foth.

S-a tratat un mare număr de cai, în mod comparativ, cu morvina A. Babeş, cu maleina Roux-Nocard şi cu maleina uscată a lui Foth şi s-a găsit că mai cu deosebire doza indicată din produsul Roux-Nocard are aceeaşi acţiune locală şi generală ca şi produsul nostru, pe cînd doza maleinei Foth, arătată chiar de acest autor, provoacă o ascensiune termică mult mai mare, de cum o produce preparatul nostru. Vom cita mai la vale numeroasele noastre cercetări de control, însă putem spune de pe acum că doza indicată de Foth e prea mare, avînd în vedere ceea ce am putut constata cu ocaziunea experienţelor noastre; şi s-a întîmplat de multe ori ca animalele care n-au fost atinse de morvă şi care n-au reacţionat la maleina Nocard, să prezinte totuşi o reacţiune, atunci cînd li s-a injectat maleina Foth.

Spre a putea obţine rezultate uniforme şi cu putinţă de a fi comparate între ele, se cere ca produsul în chestiune să fie încercat în primul rînd la animale morvoase afebrile, neîntrebuinţîndu-se doze prea mici, dar nici prea mari. Atunci cînd dozele sînt prea mici, temperatura [nu] se ridică aşa de mult, ca ascensiunea aceasta să poată fi folosită din punctul de vedere al diagnosticului; se mai întîmplă ca reacţiunea locală şi generală să nu fie destul de manifestă, şi vom vedea că dozele mari sînt necesare pentru punerea diagnosticului.

La început, cînd lucram cu un produs foarte concentrat, obţineam cu 0,010 cc, ascensiune termică caracteristică de 2—3°, pe cînd reacţiunea locală era neînsemnată. Atunci cînd am injectat 0,02—0,08, am mai observat accelerarea pulsului şi a respiraţiunii, contracţiuni musculare, tremurături şi adesea, la locul injecţiunii, un edem întins care persista timp de mai multe zile. Morvina pe care o întrebuinţăm acuma e cu mult mai puţin toxică, aşa că cobaii şi caii, suportă o doză de 10—20 ori mai mare; reacţiunea caracteristică locală şi generală o obţinem atunci cînd se injectează 0,02—0,03. Morvina noastră, care are o vechime de 1—2 ani, injectîndu-se în doze de 0,04, dă aceeaşi reacţiune tipică. Rezultate analoge am obţinut cu maleina Foth, în injecţiuni de cîte 0,05; reacţiunea a fost mult mai tare în cazurile în care am injectat 0,06—0,08, aşa cum a fost indicat de Foth. Injectînd 1/4 de cc maleină Roux, s-a putut constata de obicei o reacţiune ceva mai tare decît aceea provocată de produsul nostru. Rezultă deci, din comparaţia noastră, că în termen mediu, 0,25 maleină Roux, corespunde unei doze de 0,03 morvină şi 0,05 maleină Foth.

Cercetările noastre ne-au arătat că nu există o distincţiune considerabilă între acţiunea acestor trei produse, aşa că divergenţa opiniunilor în ce priveşte acţiunea maleinei, nu este datorită faptului că fiecare maleină ar lucra în alt fel, aşa cum se credea adesea. În încercările noastre făcute în mod comparativ cu aceste trei produse, nu numai ascensiunea termică, dar şi toate celelalte manifestaţiuni secundare au fost absolut la fel. De altfel există divergenţe asupra acţiunii maleinei, în ce priveşte diagnosticul morvei, chiar acolo unde s-a întrebuinţat un singur produs. Aşa spre exemplu, pe cînd Nocard recomandă maleina în mod călduros pentru diagnosticul morvei, Leblanc combate întrebuinţarea ei, iar alţi cercetători francezi păstrează în această chestiune o poziţiune de expectativă. În Germania Schütz, Siedamgrodzky, Engelen, Malkmus, Olt etc., sînt contra însemnătăţii maleinei din punctul de vedere al diagnosticului, pe cînd Preusse, Johne, Kitt şi alţii, afirmă că poate aduce foloase reale în cunoaşterea boalei. Şi în Rusia, maleina a fost recomandată de Semmer şi Vladimirov, pe cînd medicii veterinari militari au opinat împotriva întrebuinţării ei.

Ţinînd seama de faptul că pe lîngă cercetările minuţioase, există şi un mare număr de indicaţiuni absolut insuficiente care au contribuit oarecum să întunece judecata asupra maleinei, voi încerca să rezum în puţine cuvinte, dar în mod critic rezultatele obţinute de autorii de seamă care au făcut cercetările lor pe un număr mare de animale.

Dacă examinăm comunicările partizanilor maleinei, nu putem să nu accentuăm asupra lipsei spiritului critic în aceste lucrări. Atunci cînd metoda lor nu dă nici un rezultat, insuccesul acesta e pus pe socoteala maleinei, care ar fi de rea calitate, sau a stării în care se află animalele, fără ca judecata aceasta să fie bazată pe cercetări de control. Totdeauna caii omorîţi sînt declaraţi morvoşi şi orice nodul, fie cît de mic, fără urmă de inflamaţiune sau de virulenţă, care se găseşte în plămîni sau în ficat, este luat drept nodul morvos. Sau e vorba de un număr mic de cai, 2—3—10, a căror maleinizare nu poate contribui la elucidarea pozitivă a chestiunii.

Preusse, care a fost unul dintre cei dintîi care au preparat maleina, apără produsul acesta şi însemnătatea sa, afirmînd de altfel cu multă dreptate, că de multe ori focare găsite în plămînii cailor care au reacţionat în mod tipic, deşi calcaroase, sînt de natură morvoasă. Nu se poate însă afirma că natura morvoasă a acestor noduli a fost combătută numai din cauză că infecţiozitatea lor n-a fost constatată cu ajutorul metodelor noi de cercetare. Noi înşine am avut ocaziunea [de] a ne convinge şi anume în cazuri destul de numeroase, că însămînţările şi inoculările făcute din nodulii găsiţi în organele unor animale care au prezentat o reacţiune tipică în urma maleinizării au rămas negative; în majoritatea cazurilor, nodulii aceştia nu conţin nici bacili, nici vreun virus viu.

Indicaţiunile lui Preusse asupra reacţiunii tipice, de asemenea nu concordă cu constatările făcute de mine. Preusse pretinde că ascensiunea rapidă a temperaturii cu un grad jumătate ar fi tipică, ceea ce ar fi greşit, deoarece această ascensiune termică se observă des la multe alte boale, aşa spre exemplu în buba mînzului, în emfizem, etc. La morvă trebuie să cerem o ridicare a temperaturii cu cel puţin 2° şi peste 40°, ascensiune care trebuie să dureze două zile. E drept că culminaţiunea repetată a traseului în una şi aceeaşi zi, dovedeşte existenţa unei reacţiuni ceva mai durabile, însă acest simptom nu este nici constant, nici nu e suficient pentru diagnosticul morvei, pe cînd persistenţa febrei, care după Preusse n-ar fi caracteristică, în urma experienţelor noastre s-a dovedit a fi de o valoare capitală pentru reacţiunea tipică. Într-un mod tot aşa de nemotivat Preusse neglijează şi reacţiunea locală şi cea generală.

Nocard, care dispune de un mare număr de observaţiuni, e cel mai însemnat partizan al maleinei. În instrucţiunile franceze asupra maleinizării, datorită lui Nocard, se afirmă că în cazurile în care caii sînt atinşi de răpciugă, în urma injecţiunii ar apare întotdeauna în locul injecţiunii o tumefiere voluminoasă care ar persista mai multe zile, precum şi cordoane limfatice. Aceste simptome n-ar lipsi în nici un caz. Pe de altă parte, găsim că într-un alt loc se accentuează asupra faptului, că şi caii nemorvoşi prezintă la locul injecţiunii o tumefiere mică, puţină ascensiune termică şi sensibilitate — fenomene care ar trece repede. Din numeroasele noastre experienţe însă, reiese [că] şi la caii morvoşi tumefierea la locul injecţiunii este adesea neînsemnată şi de scurtă durată. Simptomele indicate de Nocard, precum se vede, nu sînt constante, mai cu seamă că cercetătorul acesta nu specifică cît de mare trebuie să fie reacţiunea locală, şi cît trebuie să dureze, pentru ca tumefierea aceasta să fie caracteristică pentru morvă.

Datele lui Nocard asupra ascensiunii termice care apare în urma injecţiunii cu maleină, sînt încă şi mai puţin lămurite. Acest autor distins se mulţumeşte cu afirmaţiunea, că o ascensiune termică de 1°,5 — atunci cînd persistă cel puţin două zile — e caracteristică pentru morvă. Constatările noastre, făcute la un număr de mai multe mii de cai, au arătat că în cea mai mare parte a cazurilor în care ascensiunea termică n-a fost mai mare de 39°, nu putea fi vorba de morvă. De pildă, atunci cînd calul prezintă o temperatură de 37°,3 — 37°,4 fără a se ridica după injecțiune la 39°, nu se poate afirma că e morvos. De asemenea, reiese din cercetările noastre, că și ascensiunile termice pînă peste 39°, atunci cînd n-au ajuns la 40° și nu sînt de 2°, nu sînt caracteristice pentru morvă. Ascensiunile termice, indicate de unii autori germani, care pun diagnosticul morvei atunci cînd temperatura s-a ridicat cu 1°, sînt încă și mai puțin caracteristice. Deja faptul aceasta ne arată că pînă acum s-a procedat într-un mod prea puțin aprofundat.

Nocard mai afirmă, că oricît de tipică ar fi reacțiunea termică, atunci cînd lipsește reacțiunea organică, ea e suficientă de a face ca animalul să fie privit suspect, adică poate să fie morvos și fără să prezinte reacțiunea locală, ceea ce e în contrazicere cu afirmațiunea sa anterioară, că reacțiunea locală trebuie să existe ori de cîte ori e vorba de morvă.

Nocard, ca să fie consecvent cu afirmațiunea sa, că în cazurile de morvă există totdeauna o reacțiune locală însemnată, ar trebui să zică că morva este exclusă atunci cînd animalul prezintă reacțiunea termică tipică, atunci cînd aceasta nu este însoțită de reacțiunea locală. În această ordine de idei, Nocard ajunge la concluziunea, combătută de cei mai mulți autori, că „un animal qui ne réagit pas à une injection de malléine n'est pas morveaux, quelle que soit l'apparence des symptômes observés“ [1]).

Insuficiența metodei lui Nocard se cunoaște mai mult din ceea ce *nu* spune, decît din ceea ce spune, ceea ce concordă cu faptul că n-a căutat să se convingă de valoarea maleinei printr-un număr mare de cercetări de control. Așa, spre exemplu, am văzut numeroase cazuri în care am putut înregistra următorul fenomen important: într-un interval de 1—2 sătpămîni, unul și același cal a fost injectat de două ori, în mod succesiv, cu același fel de maleină; după întîia injecțiune, animalul a reacționat, iar după a doua, n-a reacționat. Se vede că faptul acesta Nocard sau nu-l cunoaște, sau nu-i dă nici o importanță. Nocard afirmă că [acei] cai [care sînt] suspecți de morvă urmează să fie injectați cu maleină; atunci cind nu reacționează, ei nu mai pot fi bănuiți că sînt atinși de morvă; caii care reacționează vor fi ținuți în observaţiune timp de 1—2 luni, după care interval se vor maleiniza din nou; atunci cînd această a doua maleinizare nu este urmată de reacţiune, animalele pot fi privite ca sănătoase. Nocard a şi publicat o serie de cazuri, în care animalele care n-au reacţionat după a doua maleinizare, într-un interval de 1—2 luni, n-au reacţionat în urmă nici după a treia sau a patra maleinizare.

---

[1]) „Un animal care nu reacționează la o injecție cu maleină nu are morvă, indiferent de simptomele observate“ (N.R.).

Cercetările noastre însă multiple, făcute chiar cu produsul lui Nocard, ne pun în poziţiune de a afirma, că cercetătorul acesta se înşeală. În primul rînd trebuie să observăm că atunci cînd se fac două injecţiuni într-un interval de 8—14 zile, o dată cu reacţiune şi altă dată fără reacţiune, nu este admisibil de a crede, că tocmai în răstimpul acesta scurt de 8 zile animalul să fi dobîndit morva sau să se fi vindecat de această boală. În unele publicaţiuni, Nocard sfătuieşte ca a doua injecţiune să nu se facă prea curînd după prima maleinizare, deoarece crede domnia-sa, prima reacţiune ar putea să influenţeze pe cea de a doua. Această influenţare noi n-am putut s-o semnalăm în cazurile noastre, care reprezintă un număr de mai multe mii. În orice caz, rezultatele contradictorii ale acestor două inoculaţiuni nu pot fi datorite acestui fapt, deoarece prima injecţiune n-a putut influenţa animalul într-atît, încît să nu prezinte reacţiunea după a doua injecţiune, după ce a prezentat-o în urma inoculaţiunii dintîi, sau o dată într-un fel şi a doua oară într-alt fel. În cazurile noastre am văzut la mai multe sute de cai reacţiunea după întîia şi nu după a doua injecţiune şi vice-versa la alţi cai, în acelaşi număr.

Apoi mai dispunem de un material numeros, din care rezultă că mulţi cai, care au încetat de a mai reacţiona, reacţionează din nou în mod tipic, cînd maleina li se injectează din nou [după o perioadă de timp]. Faptul acesta ar putea fi tălmăcit în multe cazuri ca o infecţiune nouă, pe cînd în alte cazuri, atunci cînd fenomenul acesta se repetă de mai multe ori, sîntem nevoiţi să admitem, că încetarea reacţiunii nu înseamnă totodată şi încetarea morvei. În realitate s-a întîmplat de mai multe ori că acei cai, care n-au mai reacţionat, au murit după un scurt timp, de morvă. Din această pricină şi bazaţi pe cercetările noastre, noi nu putem aproba procedeul şi concluziile lui Nocard. Este deci absolută nevoie ca să se găsească alte criterii pentru judecarea reacţiunii şi un alt mod de întrebuinţare al maleinei.

Greşeala capitală, atît a lui Nocard, a lui Preusse cît şi a lui Johne, e credinţa lor că reacţiunea maleinei ar indica totdeauna că organismul conține bacili vii de morvă, ceea ce pînă azi nu e de fel dovedit. *Dimpotrivă, nici bacteriologii cei mai distinși, care ar fi avut tot interesul de a dobîndi rezultate pozitive, n-au găsit bacili vii, prin nici un procedeu, în cea mai mare parte a cailor care au fost omorîți după ce au prezentat reacțiunea tipică.* Faptul acesta, de mare importanță, nu poate fi ignorat sau combătut printr-o afirmațiune absolut nemotivată, cum că în organismul acestor cai tot se vor fi aflat undeva ascunși bacilii vii ai morvei.

În ce privește valoarea maleinei, Schindelka crede că diferiți noduli pulmonari sînt datoriți morvei. Reacțiunea tipică a observat-o însă cîteodată și la alte boale, mai cu seamă la emfizem.

Instrucțiunile în vigoare în armata rusească fixează o ascensiune termică de 2°, care trebuie să se mențină cel puțin timp de 36 ore. Atunci cînd nu există simptome suspecte, se face a doua injecțiune, după un interval de 14 zile; cînd rezultatul e pozitiv, animalele se omoară. Din textul acestor instrucțiuni reiese, că reacțiunea locală și generală n-ar putea reclama o însemnătate mai mare. Vom vedea mai la vale, că instrucțiunile acestea se cam apropie de vederile noastre, deși ni se par de asemenea prea schematice și greu de executat, precum va reieși din expunerile noastre ulterioare.

Foth, care a preparat și dînsul un produs uscat, pe cît se vede fără a cunoaște pe al nostru, l-a întrebuințat în doza de 0,06—0,1. Dînsul se poate număra printre partizanii convinși ai maleinei. D-sa afirmă că:

1) Orice cal morvos reacționează (ceea ce nu e exact).

2) Caii care nu suferă de morvă nu reacționează.

3) O ascensiune termică de peste 2° e o dovadă sigură de morvă (și aici avem de observat că Foth greșește; maleina sa, în probele întrebuințate de noi, desfășoară o acțiune mai puternică decît morvina noastră sau maleina Roux-Nocard, atunci cînd se întrebuințează doza indicată mai sus. De aci rezultă că o ascensiune termică de peste 2°, obținută cu maleina Foth, corespunde unei ascensiuni termice de mai puțin de 2° obținută de produsul nostru — o temperatură care, după experiențele noastre, nu ajunge pentru a se putea pune diagnosticul morvei).

4) Reacțiunea locală nu e sigură, ceea ce concordă cu vederile noastre.

5) Ascensiunile tipice nu se pot privi ca semne de morvă (această afirmare e în contrazicere cu numeroasele noastre experiențe controlate, deoarece, mai cu seamă la caii cu morvă manifestă, se observă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

adesea reacţiunea tipică, care alternează cu cea atipică. Trebuie însă să recunoaştem că reacţiunea atipică se observă cîteodată şi la alte boale, mai cu seamă la buba mînzului).

6) Foth crede că aceste reacţiuni atipice, numai atunci pot avea valoare, cînd avem [de]-a face cu cai morvoşi sau suspecţi de morvă (acest punct de vedere poate fi util din punctul de vedere practic, însă nu e admisibil din punctul de vedere ştiinţific).

7) Atunci cînd se administrează doze mai mici de maleină şi ascensiunea termică e mai mică, ne mai fiind aşa de caracteristică, ceea ce şi noi putem confirma, deoarece reacţiunile cele mai caracteristice se obţin cu un produs care la caii morvoşi, provoacă o ascensiune termică cu mai mult decît 2° peste temperatura iniţială, însă fără a cauza o temperatură excesivă, pe cînd produsul prea concentrat, administrat în doze de 0,02—0,1, poate pricinui şi la caii care nu suferă de morvă o ridicare a temperaturii, care ar putea fi confundată cu morva.

8) Foth nu ţine seama nici de manifestaţiunile locale, nici de cele generale, cînd e vorba să judece reacţiunea (ceea ce nu putem admite, căci oricît de inexacte ar fi după experienţele noastre caracteristicele lui Nocard şi oricît de exagerată ar fi în ochii lui Nocard însemnătatea acestor manifestaţiuni, totuşi nu putem fi de acord ca ele să fie trecute cu vederea, deoarece la caii morvoşi se observă de regulă o reacţiune locală şi generală foarte considerabilă — fapt dovedit în foarte multe cazuri pe care am avut ocaziunea să le observăm).

Precum vedem, procedeul recomandat de Foth nu este nimerit, deoarece decretează omorîrea tuturor cailor care ar reacţiona cu o ascensiune termică de peste 2°, ceea ce nu e de fel necesar. Pentru armata noastră, procedeul acesta ar însemna o pierdere de peste un milion de lei. De altfel credem că şi Foth a renunţat mai tîrziu la acest procedeu legat de pagube colosale.

Faţă de aceste rezultate pozitive, se publică mereu nişte rezultate negative. E suficient de a examina lucrurile de aproape şi a repeta injecţiunile, spre a ne convinge că, *cu cît se controlează mai mult reacţiunile, cu atît mai grea devine interpretarea rezultatului.* Aşa de pildă, reiese din cercetările noastre şi din acele ale lui Tommuli, Happich etc., că atunci cînd se repetă injecţiunile, caii [cîte] odată reacţionează şi alte ori nu reacţionează, sau nu reacţionează în mod tipic. Se vede că autorii aceştia n-au procedat aşa cum au procedat mulţi partizani ai maleinei, care au examinat în mod foarte minuţios animalele omorîte în urma reacţiunii şi atunci cînd au găsit în pulmoni unii noduli albicioşi, scleroşi sau calcaroşi, nevirulenţi, de mărimea unui bob de linte, au declarat că animalul a fost atins de morvă. Analizînd comunicarea acestor din urmă autori, raportorul zice că cercetările acestea sînt silite şi insuficiente, deoarece răpciuga se poate vindeca. Însă această explicare nu poate fi întrebuinţată atunci cînd într-un interval de opt zile calul a reacţionat o dată şi a doua oară nu, sau vice-versa.

Din momentul în care autorii se depărtează de schema lui Nocard sau a celorlalţi, concluziunile lor sînt negative şi lipsite toate de orice control. Sistemul lui Nocard este cel următor: Prima injecţiune: caii reacţionează sau nu reacţionează; aceia care reacţionează, însă fără a prezenta simptome clinice, rămîn două luni în observaţiune, după care interval se injectează din nou. Şi după această a doua injecţiune, unii reacţionează, alţii nu. Acei care reacţionează, mai rămîn două luni în observaţiune; acei care n-au mai reacţionat se consideră ca vindecaţi. În modul acesta, orice control e exclus, căci e suficient ca un astfel de animal, cu sau fără reacţiune, să fie injectat din nou după opt zile, pentru ca sistemul întreg să se prăbuşească; calul, care nu reacţionase la a doua injecţiune, va reacţiona la a treia, şi vice-versa.

Nocard însă a omorît animalele care au reacţionat şi, în pulmonii sau în ficatul lor a găsit întotdeauna cel puţin cîţiva noduli miliari — *ergo* — animalele au fost morvoase. Numai că Nocard pare a neglija faptul că, în cea mai mare parte a cazurilor nodulii aceştia au fost cu totul indolori şi neinfecţioşi; de asemenea nu se sinchiseşte de un alt fapt, anume că animalele din acelaşi grup, care n-au reacţionat, au prezentat de asemenea astfel de noduli; constatarea aceasta d-sa vrea să o înlăture, afirmînd că animalele au fost vindecate şi nu mai conţineau bacili; în cazurile acestea Nocard crede că bacilii n-au fost căutaţi îndeajuns. În modul acesta, se înţelege că Nocard şi partizanii săi nu se înşeală niciodată.

Schütz se pronunţă în contra valorii inoculărilor cu maleină, afirmînd că reacţiunea se manifestă adesea şi la caii care nu sînt atinşi de morvă, pe cînd caii morvoşi se întîmplă să nu reacţioneze. Nodulii care se găsesc în pulmonii şi în ficatul animalelor care au reacţionat, după Schütz, nu sînt datoriţi morvei, ci în cea mai mare parte a cazurilor, iritaţiunii paraziţilor, a viermilor sau a ouălor lor. Schütz şi Olt presupun, că atunci cînd aceşti noduli ar fi de origine morvoasă, neapărat ar trebui ca şi mucoasa aparatului respirator să prezinte alteraţiuni morvoase. În cercetările noastre, e drept că nodulii aceştia au fost constataţi că nu sînt infecţioşi.

Opiniunea lui Schütz e desigur şi mai puţin fondată decît aceea a lui Nocard. De obicei nodulii în chestiune n-au fost examinaţi din punctul de vedere al virulenţei lor; ei conţin adeseori paraziţi animali, de multe ori însă nu. În general există numai cercetări histologice, care nu sînt în stare a ne lămuri în mod complet asupra adevăratei însemnătăţi a acestor noduli, atît de importanţi pentru preţuirea maleinei. Dacă nodulii aceştia în realitate ar fi de ordinar de natură morvoasă, combaterea morvei s-ar alcătui cu totul altfel decît în cazul în care nodulii, de regulă, n-ar indica existenţa morvei. Mai cu deosebire interesant e de a constata, dacă nodulii aceştia îşi au originea în circulaţiune sau sînt datoriţi unei alteraţiuni bronhiale; în cazul din urmă ar trebui să admitem că ei corespund unei infecţiuni a căilor respiratoare, pe cînd atunci cînd s-ar propaga prin circulaţiune, ar avea numai caracterul unor metastaze. Rămîne deci de discutat, dacă nodulii, care după Nocard ar fi simptomul morvei, pot fi consideraţi pe drept ca afecţiuni morvoase primitive, aşa cum o fac Nocard, Preusse şi Johne.

Analog cu ceea ce se constată la alte boale infecţioase, ar trebui să admitem că primele manifestaţiuni ale morvei urmează să se arate la locul de invaziune sau prin manifestările generale, pe cînd localizarea ulterioară, într-un organ îndepărtat, nu poate avea decît un caracter secundar, întocmai precum abcesele metastatice care se observă în pulmoni în urma unei infecţiuni chirurgicale, nu sînt manifestaţiuni primitive, ci secundare. Se vede de aci că avem [de] a face cu o confuziune, deoarece Johne aminteşte şi de focare peribronhice şi bronhice, care s-ar ivi în urma pătrunderii bacililor prin căile respiratoare, pe cînd încercările lui Nocard se referă la noduli care s-ar manifesta în urma invaziunii bacililor pe cale intestinală.

În ce priveşte experienţele noastre proprii, putem să ne bazăm pe un material foarte bogat, observat împreună cu d-nii medici veterinari prof. Locusteanu, Popescu, prof. Persu, Furtună, prof. Gavrilescu, prof. P. Riegler şi cu chimistul dr. A. Babeş, care au format comisiunea instituită de guvern pentru studiul valorii şi întrebuinţării maleinei. Comisiunea aceasta a dirijat maleinizarea unui număr aproximativ de 7000 cai, studiind rezultatele acestor operaţiuni în modul cel mai minuţios. În primul rînd s-a stabilit ce poate oferi maleina din punctul de vedere al diagnosticului morvei. Într-un studiu apărut în luna august 1894, în „Semaine Médicale“ de la Paris, am publicat rezultatele cercetărilor noastre, din care a reieşit, că morva e foarte răspîndită în Romînia şi că, în afară de cazurile cu morvă manifestă, există numeroase cazuri de morvă latentă, ascunsă; în grajdurile în care s-a ivit morva, 30—50% din numărul total al cailor suferă de morvă latentă. Membrii comisiunii au mai comunicat la Congresul internaţional de medicină veterinară din Berna, în anul 1895, rezultatele obţinute, însă concluziunile de atunci au trebuit să fie întrucîtva modificate, în urma cercetărilor ulterioare. Însă înainte de a studia diferitele forme de morvă, dorim să amintim numeroasele încercări, care ne-au permis a stabili în mod precis reacţiunea caracteristică în urma maleinizării.

II. REACŢIUNEA DATORITĂ MALEINEI

Identitatea diferitelor produse fiind recunoscută, am putut stabili că acei cai, care prezintă simptome clinice de morvă, avînd însă o bună stare somatică şi nici o ascensiune termică, reacţionează în modul următor, atunci cînd li se face o injecţiune cu maleină; acolo unde s-a făcut injecţiunea, apare de regulă, după un interval de cîteva ore, o tumefiere edematoasă, dureroasă, care pînă a doua zi ia proporţii mai mari, persistînd timp de cîteva zile. Totodată se observă, după vreo şase ore de la injecţiune, o ascensiune termică rapidă, de cel puţin 2° şi minimum pînă la 40° C. Temperatura se menţine cîteva ore la această înălţime, coboară după 24 de ore şi se ridică din nou peste temperatura normală în ziua următoare.

Împreună cu această reacţiune termică, precum am spus mai sus, se dezvoltă de obicei în locul injecţiunii o tumefiere edematoasă de mărimea palmei sau şi mai mare, care poate persista două zile şi mai mult. Reacţiunea aceasta locală, dacă e mai mare decît palma şi durează mai mult decît două zile, o vom semnala printr-un cerc cu punct (⊙) reacţiunea mijlocie cu un simplu cerc (o) şi cea necaracteristică — mai mică decît palma şi cu o durată mai scurtă de două zile — cu un simplu punct (.).

În timpul acestor manifestaţiuni, calul este indispus, n-are poftă de mîncare şi prezintă adesea contracţiuni musculare. După ce au trecut vreo 48 de ore de la inoculaţiune, calul revine la starea normală. Aceste manifestaţiuni le-am desemnat ca *reacţiune tipică* (✳). Trebuie însă să amintesc, că nu arareori, caii care prezintă semnele unei morve

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

pronunţate nu arată această reacţiune tipică, ci pot arăta alte forme de reacţiuni. În astfel de cazuri, faptul acesta nu este de nici o importanţă practică, deoarece avem [de] a face cu morva uşor de cunoscut în urma simptomelor clinice .caracteristice. Adesea reacţiunea tipică apare de-abia după a doua injecţiune cu maleină. Însă pe cînd injecţiunea cu tuberculină influenţează organismul faţă de o a doua injecţiune, injecţiunile cu maleină nu au această calitate ; caii răpciugoşi, care au prezentat o reacţiune tipică după prima injecţiune, pot prezenta, în cea mai mare parte a cazurilor, aceeaşi reacţiune tipică după o a doua injecţiune, care se face după vreo 8—14 zile. E adevărat că se întîmplă, nu tocmai rar, ca un cal morvos să reacţioneze după prima injecţiune şi nu după a doua injecţiune sau vice-versa. Din această cauză au fost siliţi a afirma că reacţiunea e caracteristică numai atunci cînd ea a fost observată, în mod tipic, după două injecţiuni făcute într-un interval de 8—20 zile.

Interpretarea reacţiunii mai prezintă şi o altă dificultate însemnată şi anume, din cauză că mulţi cai morvoşi nu prezintă nici un fel de reacţiune în urma maleinizării ; lucrul acesta se observă mai cu seamă la caii cu temperatura febrilă [1]) şi la aceia care se află într-un stadiu înaintat de caşexie. Faptul acesta, deşi nu prezintă mare importanţă practică, deoarece se referă la animale a căror morvă se poate diagnostica şi fără ajutorul maleinei, totuşi urmează a fi cercetat din punctul de vedere teoretic.

Am putea constata că mulţi cai morvoşi reacţionează în mod atipic *sau că reacţiunea tipică alternează cu una atipică.* Trebuie să facem o deosebire între *reacţiunea tipică sau tipică mare* şi aşa zisa *reacţiune tipică mică ;* această din urmă reacţiune e considerată de mulţi autori străini ca o dovadă de existenţă a morvei, pe cînd noi am putut să o constatăm şi la caii sănătoşi. Ea se deosebeşte de reacţiunea tipică, prin aceea că ascensiunea termică e mai mică decît 2° peste temperatura iniţială şi nu ajunge la 40° ; totodată şi reacţiunea locală şi manifestaţiunile generale sînt mai puţin pronunţate (+). Sub denumirea de *reacţiune atipică* sau atipică mare (?), înţelegem o ascensiune termică de felul celei observate la morva tipică, mai mult de 2° şi peste 40°, însă fără a se menţine la această înălţime ; după cîteva ore, temperatura scade, fără a se ridica din nou. Reacţiunea aceasta se observă adesea la animale morvoase, însă de multe ori la animale care nu suferă de răpciugă, ci de alte boale, ş.a. [2]) de buba mînzului, de emfizem, de pneumonie, etc. *Reacţiunea atipică mică* însemnează o reacţiune cu un traseu asemănător, dar în care temperatura nu se ridică la 40° ((?)). Atît într-un caz cît şi în celălalt, reacţiunea locală poate fi însemnată, de o durată mai lungă, sau uşoară şi trecătoare. De multe ori se observă la animalele morvoase o hipotermie considerabilă, care apare cîteva ore după injecţiune; în urmă, temperatura se ridică numai puţin peste limita normală. Mai des se observă acea reacţiune la care temperatura se ridică, ca şi la reacţiunea tipică, dar fără a se reîntoarce în aceeaşi zi la limita normală — sau aproape de această limită — spre a se ridica din nou în ziua următoare, şi se menţine la maximum, putînd să se ridice a doua zi peste temperatura maximală din prima zi; reacţiunea aceasta e destul de caracteristică pentru morvă şi poartă denumirea de *tip persistent* sau chiar *ascendent*.

---

[1]) Stare febrilă (N.R.).

[2]) Spre exemplu (N.R.).

A. ATITUDINEA ANIMALELOR CU MORVĂ MANIFESTĂ FAŢĂ DE MALEINĂ

a) Animalele morvoase cu o singură injecţiune sau cu puţine injecţiuni

Din 31 cai morvoşi, 12 au avut temperatura normală; din aceştia din urmă, 5 au prezentat reacţiunea tipică, 3 reacţiunea atipică, 2 cai n-au reacţionat de fel, avînd o uşoară hipotermie în urma injecţiunii şi 2 au reacţionat [cînd] în mod tipic, cînd în mod atipic, în urma injecţiunilor repetate. La alţi 2 cai morvoşi, care au fost maleinizaţi mai mulţi ani de-a rîndul, reacţiunea, la început tipică, a devenit după cîteva luni atipică; s-a putut constata în aceste cazuri că reacţiunea se micşora la fiecare inoculare, tipul trecea în atipie mare şi apoi în atipie mică, pînă ce la urma urmelor injecţiunea cu maleină n-a mai fost urmată de nici un fel de reacţiune. Numai că absenţa reacţiunii n-a persistat în amîndouă cazurile, deoarece unul din aceşti cai reacţiona din nou după un timp oarecare.

De obicei, caii morvoşi cu temperatura febrilă pronunţată nu prezintă reacţiunea tipică; însă cea mai mare parte a cailor morvoşi au temperatura subfebrilă şi de regulă sînt sensibili faţă de injecţiunile cu maleină, aşa încît caii cu o temperatură iniţială între 38,2—38°,8 prezintă după injecţiune o ascensiune termică peste 40°, împreună cu celelalte caractere ale reacţiunii tipice.

Nu vom vorbi în acest loc de acei cai la care morva se arată în cursul maleinizării şi care prezintă împrejurări cu totul deosebite.

Din 66 cai morvoşi cu temperatura subfebrilă, 41 au prezentat, în termen mediu, o temperatură de peste 38°,2, de regulă însă nu peste 38°,5; 25 au prezentat reacţiunea tipică, 5 tipul mic şi 11 nici un fel de reacţiune. Caii morvoşi afebrili au prezentat de 9 ori reacţiunea tipică, de 3 ori tipul mic şi de 7 ori nici o reacţiune. În cazurile acestea se găsea de obicei şi o tumefacţiune locală considerabilă, care întrecea mărimea palmei; numai de trei ori tumefacţiunea a fost mai mică şi a trecut mai repede.

b) Cazuri de morvă fără reacţiunea maleinei

Se înţelege că [acele] cazuri de morvă în care inocularea maleinei nu provoacă nici febră, nici un [alt] fel de reacţiune, sînt de cel mai mare interes. În unul din aceste cazuri, primele două maleinizări n-au dat nici o reacţiune, a treia maleinizare n-a provocat febră, însă o [reacţiunea de] tip mic, a patra, a cincea şi a şasea, n-au dat nici febră, nici reacţiune. La necropsie s-au găsit ulceraţiuni pe septul nazal, tumefacţiunea ganglionilor cu hemoragii, noduli ramoliţi, miliari şi mai mari, în pulmoni. Însămînţările au fost pozitive. În cazul acesta se injectase o doză mai mică de maleină, de cum se injectează de obicei, 0,02 în loc de 0,03.

În cazul al doilea se injectase aceeaşi doză mică; trebuie să recunoaştem că înaintea injecţiunii nu se semnalase existenţa unei febre continue, dar s-a constatat că de multe ori animalul prezentase oscilaţiuni febrile trecătoare. Într-un alt caz s-au făcut două injecţiuni; după prima injecţiune, reacţiunea a fost atipică, după a doua nici o reacţiune ci numai o uşoară tumefacţiune locală. Calul slăbise mult şi nu mai vroia să mănînce. La necropsie se constată ulceraţiuni caracteristice pe mucoasa nazală, tumefacţiunea ganglionilor, noduli cazeificaţi în pulmoni şi focare pneumonice. Calul al patrulea, marantic, fără febră, nu prezintă nici o reacţiune termică şi nici o tumefacţiune locală. La necropsie se găsesc următoarele: ulceraţiuni pe mucoasa nazală, tumefacţiunea hemoragică a ganglionilor şi foarte mulţi noduli miliari în pulmoni. Un al cincilea cal, marantic, cu temperatura subfebrilă, rămîne fără reacţiune termică. La necropsie se constată ulceraţiuni nazale, numeroşi noduli cazeificaţi în pulmoni, hepatizaţiune şi infarct hemoragic în pulmoni, precum şi tumefierea ganglionilor. În cazul al şaselea avem [de]-a face cu un cal slăbit, apiretic. A fost maleinizat de 8 ori cu morvina şi maleina Roux într-un interval de 4 luni şi niciodată n-a prezentat vreo reacţiune. A fost luat drept morvos şi împuşcat. La necropsie se constată numeroase ulceraţiuni şi numeroşi noduli la septul nazal, precum şi la choane. În pulmonul drept s-au găsit numeroşi noduli miliari cazeificaţi sau supuraţi, tumefacţiunea ganglionilor şi noduli miliari în ficat. În cazul al şaptelea, calul a fost slab, apiretic şi a fost maleinizat de trei ori la un interval de o lună şi jumătate. Prima injecţiune n-a dat nici o reacţiune, a doua un tip mic, a treia a rămas fără nici o reacţiune generală sau locală. La necropsie se constată numeroase ulceraţiuni morvoase pe mucoasa nazală şi numeroşi noduli morvoşi mici în pulmoni.

Fără a intra în amănunte asupra diferitelor discuţiuni care au urmat, relativ la însemnătatea reacţiunii, vroim ca deja acum, cînd stabilim faptul că animalele morvoase reacţionează în urma inoculaţiunii cu maleină, să încercăm a explica, de ce în vreo 10% din cazurile noastre, animalele n-au prezentat reacţiunea aşteptată. Pentru acest scop s-au întreprins încercări la Şcoala superioară de medicină veterinară de către dl. prof. Paul Riegler, şeful secţiunii bacteriologice din institutul nostru.

Se putea crede de la început, că lipsa reacţiunii în aceste cazuri se datoreşte poate unei asociaţiuni bacteriene, care ar împiedica ivirea ei; încercările întreprinse au dat însă un rezultat negativ. S-a putut stabili că diferite produse bacteriene, aşa de pildă tuberculina, pot să provoace cîteodată la animalele morvoase o reacţiune care se poate asemăna cu reacţiunea maleinei. Însă şi alte diferite proteine bacteriene, precum şi b. piocianic sau diferite amestecuri de microbi, provoacă la animalele morvoase o reacţiune generală sau locală; în unele din cazurile noastre am putut constata, că morva s-a revelat în urma injecţiunii unor cantităţi mai mari din aceste substanţe, fapt pe care l-a cunoscut şi Boulay, care obţine revelaţiunea morvei ascunse prin injecţiunea unui lichid putrid.

S-au injectat unor cai care au prezentat reacţiunea tipică, culturi omorîte sau chiar vii, mai vechi, de piocianic (cam 10 cc) şi după cîteva ore au fost din nou maleinizaţi; reacţiunea a fost tipică. În al doilea caz, calul, care de 5 ori prezentase reacţiunea, a căpătat un amestec de cultură de piocianic — sterilizată la 65° — cu doza obişnuită de maleină; reacţiunea a fost tipică, asociată cu un edem local considerabil. În cazul al treilea s-a repetat experienţa precedentă şi rezultatul a fost analog. Experienţa a patra, cu o cultură vie, a dat acelaşi rezultat, ca şi experienţele cu un amestec de culturi vii şi moarte de piocianic, stafilococ şi coli comun. În a opta încercare s-a injectat unui cal, care prezentase de cîteva ori reacţiunea tipică, 25 cc dintr-o cultură de piocianic; a doua zi temperatura s-a urcat peste 40° şi s-a menţinut trei zile de-a rîndul peste 39° — o atitudine care nu corespunde reacţiunii maleinei. După ce temperatura se scoborîse, animalul a fost din nou maleinizat. Reacţiunea a fost tipică. Caii morvoşi continuă a reacţiona şi atunci cînd coci piogeni pătrund într-o plagă produsă în mod artificial, dînd naştere unei stări septice cronice. Din aceste încercări reiese deci, că stări infecţioase anterioare sau asociaţiuni microbiene nu influenţează reacţiunea maleinei.

O altă serie de încercări se raportă la întrebarea, dacă nu cumva în corpul unor anumite animale morvoase s-ar forma anticorpuri, care împiedică ivirea reacţiunii. Am tratat cai şi vite cu doze crescînde de maleină şi mai tîrziu cu culturi de morvă, încercînd în toate chipurile a obţine un ser eficace antimorvos. Încercările făcute au arătat că serul acesta posedă o oarecare valoare terapeutică la animalele mai mici, precum reiese din studiile noastre publicate în „Analele Institutului de Patologie şi de Bacteriologie", în special în *Cercetările asupra acţiunii bacililor morţi ai morvei şi încercări de seroterapie a morvei*, publicate împreună cu d-nii medici veterinari prof. P. Riegler şi C. Podaşcă (vol. IV, Buc. 1897, p. 202). Trebuie însă să amintim că încercările noastre, întreprinse cu scopul de a atenua prin acest ser efectele maleinei, au dat un rezultat negativ. Părţi egale de ser şi maleină, amestecate în eprubetă şi lăsate să stea astfel un timp mai scurt sau mai îndelungat, au dat la animalele morvoase aceeaşi reacţiune pe care o dă maleina singură. Un număr de 21 cai, care au reacţionat în urma inoculaţiunii cu maleină, din care 2 cu simptome clinice de morvă, au fost trataţi a doua oară cu aceeaşi doză, însă de astădată amestecată cu ser; toate animalele au prezentat reacţiunea tipică, ca şi după prima injecţiune. Într-o teză susţinută la Iuliev (Dorpat) în 1899, Oscolov afirmă că a obţinut rezultate analoge.

Nu rămînea decît să bănuim că lipsa reacţiunii ar fi datorită poate stării de slăbiciune în care se aflau caii morvoşi inoculaţi cu maleină şi d-nii medici veterinari prof. P. Riegler şi Ioan N. Ionescu au întreprins o serie de încercări menite a lămuri această chestiune. 5 cai [care] au prezentat o reacţiune tipică, au fost ţinuţi nemîncaţi 3 zile, după care interval au fost maleinizaţi din nou. Rezultatul încercării a fost următorul: la prima injecţiune, temperatura iniţială a fost de 37°,8 şi se ridică în urma maleinizării în mod tipic la 40°; caii au fost ţinuţi nemîncaţi timp de 3 zile, temperatura iniţială a fost de 37°,1, iar după injecţiune nu se constată nici o ridicare a temperaturii ci numai un edem difuz dureros în locul injecţiunii.

Încercarea a doua: temperatura inițială 37°,8, după maleinizare 40°. După un post de trei zile, în care timp s-a permis numai consumarea apei, temperatura inițială a fost de 37°,4. Nici o ridicare a temperaturii, numai o reacțiune locală mare și dureroasă. Calul a prezentat de patru ori în mod succesiv o reacțiune tipică cu o temperatură de peste 40°. După un post de trei zile temperatura inițială a fost de 37°,6, iar în urma injecțiunii, temperatura s-a ridicat la 38°,6, însă, fără a prezenta o reacțiune generală sau vreo reacțiune locală mai considerabilă. După aceea, calul este din nou bine hrănit și apoi maleinizat; injecțiunea face ca temperatura să se ridice de la 37°,4 la 39°,4 prezentînd forma unei mici reacțiuni tipice normale.

Încercarea a treia: temperatura inițială a fost de 37°,7, după injecțiune 39°,6, cu o mică reacțiune tipică. După un post de trei zile, temperatura inițială e de 37°,4, a doua zi 38°; maleinizarea a fost urmată de o mare reacțiune locală, însă nu de una termică.

Această serie de încercări a arătat deci în mod lămurit ce important e rolul postului în producerea reacțiunii termice, pe cînd reacțiunea locală pare a fi mai puțin legată de gradul de hrănire al animalelor. Este adevărat că atunci cînd starea somatică e mai bună, reacțiunea termică e mai caracteristică decît cea locală. Experiențele întreprinse în mai multe rînduri ne-au arătat că reacțiunea locală se poate obține și prin alte injecțiuni nespecifice, precum și producînd [o] infecțiune, prin manipulațiuni făcute cu puțină îngrijire la animale care nu sînt afectate de morvă; pe de altă parte s-a constatat că această reacțiune locală poate cîteodată să lipsească la animalele despre care avem siguranța că sînt atinse de morvă.

Precum vedem, reiese din aceste cercetări că, deși caii morvoși arată adesea o temperatură subfebrilă, totuși în mai mult de jumătate a cazurilor, maleina produce o reacțiune tipică. Același lucru se observă și la animalele care nu suferă de morvă manifestă. E drept că adesea se observă și reacțiuni mici necaracteristice. Acolo însă, unde la animalele morvoase nefebrile nu se observă nici o reacțiune, e sigur că aceasta se datorește în parte unei greșeli făcute la experimentațiune, iar în parte se explică prin starea rea de nutrițiune, în care se află animalele acestea. În cazurile acestea și reacțiunea locală a fost mai puțin caracteristică; cîteodată, mai cu seamă în cazurile din urmă, a lipsit cu totul, atît atunci cînd am injectat morvina noastră, cît și atunci cînd am lucrat cu produsul Roux-Nocard.

c) Cazurile în care morva s-a manifestat după 1—2 injecţiuni

Un al doilea grup de 23 cai urmează de asemenea a fi însumat aici, deşi simptomele morvei (scurgerea nazală, ulceraţiunile şi tumefacţiunea ganglionilor) se iviseră în mod lămurit abia după o injecţiune cu maleină. În aceste cazuri s-a găsit de 13 ori o uşoară ridicare a temperaturii înaintea injecţiunii (38,1—38°,5) ; numai două din aceste cazuri au fost fără reacţiune, pe cînd celelalte au prezentat reacţiunea tipică caracteristică. Ceilalţi cai, afebrili, au arătat de 9 ori reacţiunea tipică mare şi o dată reacţiunea atipică. Nu încape îndoială că animalele acestea au fost morvoase deja înainte de a se ivi reacţiunea ; ele au avut mai cu seamă alteraţiuni morvoase ale mucoasei nazale, aşa încît inocularea se vede că a contribuit ca boala să devie mai acută, mai manifestă, întocmai cum o face tuberculina care irită alteraţiunile tuberculoase. În cazurile acestea a existat reacţiunea locală, dar de 4 ori a fost neînsemnată şi trecătoare, ca şi la animalele nemorvoase.

Mai puţin lămurite sînt reacţiunile observate la caii, care într-un interval de 2—3 săptămîni au fost maleinizaţi de două ori şi la care, mai tîrziu, de obicei după o săptămînă, morva a putut fi constatată pe cale clinică.

În ce priveşte caii la care morva s-a manifestat după a doua injecţiune, după care au fost împuşcaţi, vom aminti că din 17 cai, 6 n-au prezentat febră înaintea injecţiunii, însă o reacţiune tipică după injecţiune : la 2 s-a notat febră înaintea injecţiunii şi apoi de două ori reacţiunea tipică ; la 4 n-a existat febră şi [nici] o reacţiune tipică după prima injecţiune, pe cînd înaintea injecţiunii a doua s-a notat febră şi o reacţiune tipică după injecţiune ; 1 cal n-a avut febră înaintea primei injecţiuni, care a fost urmată de o reacţiune tipică, însă a doua injecţiune a fost precedată de febră şi urmată de o reacţiune tipică ; la 2 cai, la care s-a întrebuinţat în mod alternativ morvina noastră şi produsul lui Roux, ambele reacţiuni n-au fost tipice.

În cazurile în care s-au făcut cîte 2 injecţiuni şi în care morva a apărut după un interval de 1 lună pînă la 1 an, această manifestaţiune tardivă cred că trebuie interpretată din alt punct de vedere, deoarece se poate să fie o infecţiune ulterioară. E drept că şi între aceste cazuri se găsesc unele cu o reacţiune considerabilă, termică şi locală.

Din acest grup de cercetări reiese însă, că nici o singură dată morva nu s-a manifestat la caii care în urma maleinizării n-au prezentat reacţiune sau febră. În cazurile acestea am avut totdeauna o tumefacţiune mai mult sau mai puţin considerabilă şi o reacţiune locală care a persistat mai multe zile.

Înainte de a trece la descrierea experienţelor întreprinse la caii morvoşi sau la acei cai care au prezentat morvă după ce li s-a făcut mai multe injecţiuni de maleină, voim să repetăm explicarea abreviaţiunilor pe care le vom întrebuinţa, avînd în vedere numărul cel mare de încercări :

↗ febră înaintea injecţiunii
⩚ temperatura subfebrilă (38,2—39°,8) înaintea injecţiunii
↓ hipotermie
✳ reacţiunea tipică (mare)
+ reacţiunea tipică mică
? reacţiunea atipică (mare)
(?) reacţiunea atipică mică
0 absenţa reacţiunii
. absenţa reacţiunii locale
o reacţiunea locală medie
⊙ „ „ mare
} aşezate dedesubtul semnelor reacţiunii.
R maleina Roux
F „ Foth.

d) Caii trataţi mai mult timp cu maleină

Vom descrie întîi o serie de cai morvoşi, care au fost trataţi mai mult timp cu maleină. La aceşti cai, febra şi reacţiunea care se iviseră la început au diminuat din ce în ce mai mult ; totodată s-au şters întrucîtva şi simptomele clinice, care cîteodată dispăruseră cu totul.

Un cal atins de morvă, febril, a căpătat într-un interval de 5 luni următorul tratament : ⩚ ✳, ⩚ +, +, +, ⩚ ✳, ⩚ +, ⩚ +. La început exista adesea o reacţiune locală considerabilă, ceea ce nu se mai observă în urmă ; calul s-a vindecat pe deplin. După o lună, calul acesta dobîndise tetanosul în urma unei căderi care-l rănise ; la necropsie nu s-au găsit nicăieri noduli morvoşi, exceptînd unele îngroşări cicatriciale pe mucoasa nazală şi în plămîni, care însă n-au fost virulente pentru cobai.

Un al doilea cal morvos, cu ulcere farcinoase, a căpătat şapte maleinizări într-un interval de o lună : ⩚ 0, ⩚ 0, ⩚ 0, ⩚ 0, ⩚ +, ⩚ +, +. După patru zile de la ultima injecţiune, calul a fost găsit mort.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se vede deci că, pe cînd în cazul întîi, cu toate că exista o reacţiune generală, calul încetase cu încetul să mai reacţioneze, scoborîndu-se şi temperatura, în cazul al doilea, procesul acesta n-a putut fi împiedicat.

Într-un alt caz s-au observat următoarele la un cal morvos: + *, +, (?). Deşi calul se ameliorase în mod surprinzător în interval de o lună, el a fost împuşcat fiind declarat morvos. La necropsie s-au găsit numai mici eroziuni şi o ulceraţiune la septul nazal, o tumefacţiune potrivită a glandelor submaxilare, iar în plămîni puţini noduli calcifiaţi mai mari, precum şi mici noduli calcifiaţi şi cazeificaţi.

Un deosebit interes prezintă cazul unui cal, care a reacţionat la început, însă nu şi mai tîrziu, şi căruia i s-a injectat o cultură de morvă. Într-un interval de zece luni, calul a căpătat următoarele 23 injecţiuni: (?), $*^{R}$, +, $?^{R}$, 0, 0^{R}, (?), 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, ?, 0. Infectat cu morvă [prezintă] ⩚0, ⩚0, ⩚0, 0, 0.

Calul acesta, care numai o dată a prezentat o reacţiune tipică cu o uşoară reacţiune locală, a fost infectat cu morvă, atunci cînd încetase cu totul de a reacţiona; în urma acesteia au apărut febră, simptome morvofarcinoase, ulceraţiuni, cordoane limfatice, abcese pe piele, pe septul nazal şi pe trahee, tumefacţiune hemoragică a ganglionilor, manifestaţiuni care au durat timp de o lună, însă fără ca să prezinte vreo reacţiune. Mai tîrziu febra dispăru, numai simptomele morvei persistară, deşi nu se mai putea obţine vreo reacţiune. Calul a fost împuşcat.

În cazul acesta e probabil că morva latentă se vindecase, dar simptomele morvei se iviră în urma infecţiunii cu cultura bacililor morvei. Reacţiunea n-a mai putut fi obţinută nici prin morvina noastră, nici prin maleina lui Foth; tumefacţiunea locală a fost de asemenea neînsemnată.

e) Caii fără simptome clinice de morvă, maleinizaţi de mai multe ori, la care au apărut în fine simptomele de morvă

Vom vorbi aci despre acele cazuri, în care morva s-a manifestat cliniceşte după 14—15 injecţiuni de maleină făcute la intervale de 14—30 de zile. Mai cu seamă acele cazuri ni se par însemnate, în care simptomele morvei au apărut scurt timp după injecţiune, aşa că nu e chip de a admite că animalele s-au infectat după injecţiunea din urmă. În toate aceste cazuri caii au prezentat o reacţiune lămurită, numai că reacţiunile succesive variau foarte mult.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Începem cu caii care au căpătat cîte trei injecţiuni şi la care morva nu s-a manifestat mai tîrziu de o lună după ultima inoculare:

1) ↗0, ↗0, 0.
2) ∗, ?, ⩚?.
3) ∗, ↗0, ∗.
4) ∗, ↗0, ∗.
5) ?, ↑+, ∗.
6, 7, 8, 9, 10)∗,∗,∗.
11) ✳, ✳, ⩚✳,
12) ✳, ⩚✳, ⩚✳.
13) ✳, ✳, ↑✳.
14) ✳, ↑ 0, ?.
15) ✳, ↑+, ✳.
16) ?, 0, 0.

Vedem cît e de particulară atitudinea cailor cu morva ascunsă, faţă de maleină. De 15 ori injecţiunile ne-au indicat existenţa morvei, deoarece caii, fie că au prezentat o reacţiune tipică, fie că aveau o ascensiune termică. Numai o singură dată n-am obţinut reacţiunea, probabil din cauza stării febrile; în cazul acesta nici reacţiunea locală n-a fost destul de pronunţată, deşi s-a putut constata în acest caz, ca şi în celelalte, morva nazală, ganglionară şi pulmonară.

Caii care au căpătat cîte patru injecţiuni, în urma cărora s-au ivit simptomele clinice ale morvei, au prezentat următoarele rezultate:

1, 2) ↑✳, ↑✳, ↑✳, ↑✳.
3) ∗, ∗, ∗, ∗.
4) 0, 0, ✳, ✳.
5) ↑ ✳, ↑ 0, ✳, ✳.
6) +, ∗, ↑ +, ∗.
7) ∗, ∗, ∗, 0.
8) ↑✳, ↑ ∗, ↑ +, ↑ ∗.
9) ✳, ?, ✳, ✳.
10) ✳, ↑?, ↑∗, ↑?.
11) 0, ↑ 0, ↑+, 0.
12) ↑0, ↑+, ∗, ↑∗.

Interesantă e seria din urmă, deoarece reacţiunile deveniseră din ce în ce mai pronunţate. În toate aceste cazuri a existat o reacţiune locală mai mult sau mai puţin considerabilă; morva s-a manifestat [prin] 8—40 alteraţiuni morvoase în nas, ganglioni şi pulmoni.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Caii, la care morva s-a manifestat după a cincea injecţiune, au prezentat rezultatele următoare:

1) ✳, ✻, ✳, ✻, ✻.
2) ↑✳, ✻, ↑0, ?, ?.
3) ✳, ✳, 0, ✳, +.
4) 0, +, +, ✻, ✻.
5) ?, 0, ✻, ✳, ✻.

Calul nr. 1 a fost omorît după ce trecuse o lună de la cea din urmă injecţiune şi în pulmon s-au găsit numai noduli fibroşi sau calcari care n-au fost infecţioşi. Restul cailor au prezentat morvă manifestă.

Din această serie rezultă că unii cai pot prezenta adesea reacţiunea tipică, iar apoi să nu reacţioneze deloc, pentru ca să devie din nou sensibili faţă de maleină, căci altfel ar urma să admitem că ei s-ar fi infectat cu morvă de două ori într-un interval de cîteva luni.

La caii supuşi de şapte ori injecţiunilor de maleină, s-au observat următoarele:

1) ?, ✻, ?, ?, ?, ?, ?.
2) ?, 0, 0, ↑?, ↑0, ✻, 0.
3) ✳, ✳, ✻, ✻, ↑✳, ↑?, 0.

Aceste trei serii sînt interesante într-atîta, deoarece în cazul întîi probabil că a existat o morvă ascunsă, care s-a arătat aproape numai prin manifestaţiuni atipice şi printr-o uşoară tumefacţiune locală. E sigur că în ochii lui Nocard, acest cal n-ar fi trecut drept morvos. Cazul al doilea e şi el interesant, deoarece e probabil, că într-un interval de unsprezece luni a avut loc o infecţiune cu morvă, care se poate că a dispărut. Atîta e sigur, că injecţiunea cea din urmă n-a dat nici o reacţiune, cu toate acestea animalul a murit după o lună şi cauza morţii a fost morva manifestă. În fine şi cazul din urmă nu e fără interes, deoarce ne arată că, la un animal morvos, reacţiunea poate să devie mai puţin pronunţată, ba poate să dispară, fără ca morva să fie vindecată. În cazul acesta, după o lună de la injecţiunea cea din urmă s-au ivit simptomele morvei şi la necropsie s-au găsit alteraţiuni morvoase cronice.

Am mai avut cai la care morva s-a manifestat după 10 injecţiuni sau şi mai puţine. Cei doi cai amintiţi aci au căpătat cîte 13 injecţiuni într-un interval de doi ani.

1) ✳, ✳, ✻, ✻, 0, 0, 0, ?, ?, ?, ✻, ✻, ✻.
2) ✻, ✻, ✻, ✳, ✳, ?, ?, ?, ?, ✳, ✳, ✳, ?.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se vede că în realitate trebuie să admitem, că unii cai pot suferi mai mulţi ani de-a rîndul de morvă ascunsă, în care timp sensibilitatea lor faţă de maleină încetează şi reapare, pînă ce la un moment dat, boala devine manifestă.

B. INJECŢIUNILE CU MALEINĂ LA CAII CARE N-AU PREZENTAT NICI REACŢIUNEA TIPICĂ, NICI SIMPTOMELE CLINICE ALE MORVEI

Caii sănătoşi care nu prezintă reacţiunea

În total s-au supus maleinizării 7040 cai, cărora li s-au făcut peste 18 000 injecţiuni; în cea mai mare parte au căpătat cîte 2 injecţiuni succesive. Din acest număr, 196 au prezentat totdeauna o reacţiune tipică, 1378 o reacţiune atipică, 122 au prezentat întîi o reacţiune tipică şi apoi nici o reacţiune la primele două injecţiuni, 350 au prezentat întîi o reacţiune tipică şi apoi una atipică, iar 683 au prezentat în mod alternativ atipia cu absenţa oricărei reacţiuni.

Avînd în vedere că maleinizarea s-a făcut în grajduri contaminate, vom înţelege de ce caii care au prezentat reacţiunea au format o proporţiune de 30% din numărul total al cailor maleinizaţi, pe cînd [printre] remonţi la care n-avuse loc reacţiunea, s-au observat numai 10 reacţiuni (2%) la un număr de 500 cai supuşi maleinizării.

Din seria cailor care n-au prezentat nici o reacţiune şi care au fost omorîţi, prezintă un deosebit interes mai cu seamă un grup de 25 cai examinaţi de dl. medic veterinar C. Motaş. Cadavrele acestor cai sănătoşi, mai bătrîni şi cu infirmităţi, au fost întrebuinţate la disecţiuni. La 4 dintre aceştia s-au observat acele caractere ale reacţiunii, care după Nocard ar indica existenţa morvei şi aceasta atunci cînd am întrebuinţat produsul nostru, ca şi atunci cînd s-a utilizat acela al lui Nocard: ascensiunea termică de peste 1°,5, care durează mai mult de 2 zile şi o reacţiune locală care persistă. Trebuie însă să admitem, că atunci cînd am făcut două injecţiuni succesive, reacţiunea n-a fost constantă, deoarece în trei cazuri reacţiunea a apărut numai la prima injecţiune şi într-un caz numai după a doua. Vom reveni mai tîrziu asupra valorii acestui fapt.

La necropsia făcută acestor cai, în număr de 25, s-au găsit de 9 ori în plămîni sau în ficat noduli miliari sau şi ceva mai mari, fibroşi sau conţinînd o substanţă de consistenţa tencuielii, uneori chiar cazeoşi sau calcari şi enucleabili, transparenţi, cîteodată aderenţi de ţesutul dimprejur ; o dată s-a găsit o pneumonie, de două ori emfizem şi o dată un abces al ficatului. În nici un caz nu s-a putut dovedi existenţa bacilului morvei, nici la microscop, nici prin culturi şi nici prin experienţa făcută la animale.

1) 0, 0. Noduli calcifiaţi în pulmoni şi ficat.
2) 0. Nimic.
3) 0, 0. Noduli calcifiaţi, în nparte aglomeraţi în pulmoni şi ficat.
4) 0. Emfizem.
5) 0, 0. Nimic.
6) 0, 0. Noduli calcifiaţi sau fibroşi în pulmoni şi ficat.
7) $\overset{\circ}{(?)}$, (?). Cîţiva noduli mici calcifiaţi nevirulenţi, în ficat şi pulmon.
8) 0, 0. Nodul calcifiat, de mărimea unui bob de linte, în pulmon.
9) +. Pneumonie.
10) $\dot{0}$, 0 Doi noduli fibroşi, de mărimea unui bob de linte, cu centrul cazeificat, nevirulenţi.
11) 0, 0. Emfizem. Nu s-au găsit noduli.
12) +, 0. Trei noduli miliari, aglomeraţi, fibroşi, nevirulenţi.
13) +, 0. Emfizem. Nu s-au găsit noduli.
14) 0, 0. Nodul fibros în pulmon.
15) $\dot{0}$, $\dot{0}$. Abces al ficatului cu coci, fără noduli.
16) 0, $\overset{\odot}{0}$. Emfizem.
17) 0, 0. Nimic.
18) $\dot{0}$, +. Cîţiva noduli miliari calcari.
19) (?), $\dot{(?)}$. Calculi biliari.
20) 0, 0. Nimic.
21) 0 „
22) 0 „
23) 0 „
24) 0 „
25) 0 „

Trebuie să amintim că nodulii aceştia nu s-au găsit în acele cazuri, în care ar fi existat urma unei reacţiuni oarecare, ci de obicei la acei care n-au prezentat nici o reacţiune. Din această încercare rezultă deci că metoda lui Nocard, judecînd după instrucţiunile guvernului francez, nu este în stare să ne lămurească asupra stării animalelor.

O a doua serie de 43 cai sănătoşi, care au fost omorîţi după maleinizare, au prezentat următoarele : 32 cai au fost inoculaţi numai o singură dată şi în 21 cazuri n-au prezentat nici o reacţiune, pe cînd

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

restul de 11 cai au lăsat să se constate o reacţiune atipică, însă fără manifestaţiuni locale. Ceilalţi au fost inoculaţi mai multe ori de-a rîndul fără a prezenta vreo reacţiune. În două cazuri am avut de notat o reacţiune locală considerabilă. Unul din aceşti cai a prezentat +, 0 ; după Nocard, calul acesta ar fi fost declarat morvos, deşi la necropsie nu s-a putut găsi nici cel mai mic nodul sau vreun alt simptom de morvă. Un alt cal a prezentat +, ?, fără vreo reacţiune locală considerabilă ; după Nocard, animalul acesta ar fi fost suspect de morvă. Încercările acestea arată superioritatea metodei noastre, deoarece, în nici unul din aceste cazuri n-am declarat că animalele ar fi suspecte sau afectate de morvă.

Pînă acum am studiat reacţiunea, care se manifestă la caii care : 1) au prezentat simptome clinice de morvă, 2) au fost sănătoşi şi n-au prezentat la necropsie nici o alteraţiune morvoasă, sau 3) care după o serie de inoculări au prezentat simptome de morvă. Reiese deci din cercetările noastre, că la caii morvoşi mai totdeauna se observă o reacţiune tipică cu sau fără temperatură iniţială subfebrilă. Atunci însă cînd există febră, adesea nu se constată reacţiunea, şi cîteodată în loc de reacţiune tipică, una atipica, de obicei cu temperatura iniţială subfebrilă. Atunci cînd unui cal morvos i se fac mai multe injecţiuni succesive, reacţiunile tipice prevalează, însă adesea se observă şi reacţiunile atipice şi cîteodată se înregistrează absenţa totală a oricărei reacţiuni. Absenţa aceasta s-a observat cîteodată de la început şi la caii afebrili — un fapt, care în mare parte, se datoreşte hrănirii insuficiente a acestor animale.

În cele mai multe cazuri, la caii morvoşi s-au putut observa o reacţiune locală, cîteodată şi la acei cai care n-au prezentat o reacţiune tipică, altă dată şi la acei cai care n-au prezentat o reacţiune termică ; însă reacţiunea locală mare, caracteristică, a lipsit la vreo 10% din caii care au prezentat reacţiunea tipică.

Dacă ne-am fi dirijat după instrucţiunile lui Nocard vreo 10% din caii morvoşi ar fi fost declaraţi ca neatinşi de morvă sau numai ca suspecţi, pe cînd criteriile noastre n-au permis excluderea morvei nici într-un singur caz. În fine nu vom uita a aminti marea frecvenţă a temperaturii subfebrile la caii cu morvă manifestă, care însă nu împiedică ivirea reacţiunii.

În al doilea grup am adunat materialul valoros relativ la caii sănătoşi, care după metoda noastră, n-au prezentat reacţiunea, pe cînd unii din ei ar fi fost declaraţi ca morvoşi sau suspecţi de morvă de Nocard şi de Preusse, deoarece au prezentat o ascensiune termică de 1—1°,5 care a persistat două zile, precum şi o reacţiune locală. Însă la necropsie am constatat că organele lor n-au prezentat nici o leziune morvoasă, pe cînd ceilalţi cai, care n-au prezentat nici o reacţiune, au avut în pulmoni şi în ficat un număr mai mic sau mai mare de noduli — noduli care, după Nocard, ar fi de natură morvoasă. Cercetările întreprinse au dovedit că aceşti noduli n-au fost virulenţi. Asupra acestor cazuri vom reveni mai tîrziu.

Un al treilea grup e interesant într-atît, încît, precum am amintit-o deja mai sus, ne arată atitudinea organismului mult timp înaintea manifestării boalei; caii pot reacţiona un timp oarecare, în urmă să înceteze, pentru ca mai tîrziu să reacţioneze din nou şi apoi iar să înceteze, pînă ce la urma urmelor se constată ivirea morvei. În total am constatat că, în 18 cazuri, morva s-a ivit la caii care de un timp scurt încetaseră de a mai reacţiona, pe cînd în 292 cazuri morva s-a manifestat la caii care au prezentat reacţiunea pînă în momentul dezvoltării morvei.

Cercetările făcute pînă acum au arătat că atunci cînd se întrebuinţează doze titrate cu preciziune, morvina noastră dă aceleaşi rezultate pe care le dă produsul lui Nocard sau al lui Foth.

III. NODULI MORVOŞI

a) Nodulii cailor fără simptome clinice de morvă, care au prezentat o reacţiune în urma maleinizării

Precum am văzut, cea mai mare parte a cailor maleinizaţi n-au prezentat nici o reacţiune; au reacţionat vreo 30%, mai cu seamă dintre acei cai care au stat în apropierea cailor morvoşi. Atunci cînd caii au fost omorîţi şi necropsiaţi, s-au găsit mai ales în pulmoni şi ficat, dar şi în ganglionii limfatici şi în splină, un număr mai mare sau mai mic de noduli de diferite mărimi care în cazurile noastre au adăpostit în proporţie de 10—20% material virulent de morvă. În studiul nostru *Asupra morvei larvate şi latente* am arătat că în aceste cazuri, după un timp mai scurt sau mai lung, animalele încetează de a mai reacţiona; cînd se omoară animalele, nodulii găsiţi în organele lor interne nu sînt virulenţi. Pe de altă parte, comisiunea însărcinată cu studiul maleinizării a putut constata că în numeroase cazuri şi caii absolut sănătoşi pot prezenta noduli neinfecţioşi în organele lor interne. Însă nodulii aceştia, găsiţi la caii care n-au reacţionat, s-au observat mai des — în 40% [din cazuri] la animalele de prin grajdurile contaminate decît la acele din regiuni sănătoase, unde erau numai la 5—10% [din cai]. Niciodată nodulii aceştia n-au fost virulenţi în cazurile noastre, dar procentualitatea lor ar indica că în grajdurile contaminate nodulii aceştia ar fi de regulă de natură morvoasă. Mai există însă şi o altă împrejurare care ar indica aceasta şi anume faptul că cu cît mai mare e numărul cailor dintr-un grajd, cu atît e mai mare numărul cailor sănătoşi şi rezistenţi, tocmai contrariul de ceea ce se observă la caii care trăiesc singuratici sau în libertate. Aşa de pildă, caii de la regimente reacţionează în vreo 20% [din cazuri] dar şi caii care nu reacţionează prezintă adesea noduli şi diferite boale interne, pe cînd între vreo 600 remonţi, de-abia 1—2% au reacţionat şi aceasta au făcut-o numai o dată, deoarece la a doua maleinizare n-au mai prezentat nici o reacţiune şi contrariu de ceea ce am văzut la caii de la regimente, numai în mod excepţional s-au găsit noduli în organele lor interne. În faţa acestor fapte avem de notat că la Bucureşti caii sănătoşi prezintă în vreo 40% [din cazuri] noduli neinfecţioşi tot ca şi caii sănătoşi de prin regimentele contaminate. Nodulii aceştia, aşa de frecvenţi în grajdurile contaminate şi în oraşele mari, nu se pot lua întotdeauna drept urme a unor noduli morvoşi vindecaţi, tot aşa precum nu toţi nodulii găsiţi în organele interne ale locuitorilor de prin oraşele mari sînt datorite tuberculozei, deşi se ştie că tuberculoza e mai răspîndită la oraşe decît la ţară. Trebuie însă să nu uităm că la oraşe, unde poporaţiunea [1]) e mai deasă, nu numai tuberculoza e frecventă, ci şi alte boale, care de asemenea pot provoca formarea unor noduli în organele interne.

Cercetările noastre de pînă acum au arătat numai atît, că în realitate cei mai mulţi noduli din pulmoni şi ficat sînt de origine morvoasă. Însă nu putem fi de acord nici cu Nocard, care pretinde că *toţi* aceşti noduli sînt de origine morvoasă, nici cu Schütz, care crede că cea mai mare parte a acestor noduli n-ar fi de natură morvoasă.

b) Anatomia patologică a nodulilor

Studiind natura acestor noduli, putem deosebi diferite forme a căror caracterizare pe scurt o vom da aci.

Noduli verminoşi, bine descrişi de Olt şi Schütz. Astfel de noduli am găsit de multe ori la caii sănătoşi, suspecţi sau morvoşi, în cazurile din urmă împreună cu noduli morvoşi. Caracterul descris de Olt şi Schütz nu e absolut, anume, de multe ori n-am găsit în ei celulele eozinofile descrise de aceşti autori. Mai departe nu încape îndoială că şi nodulii morvoşi vechi se pot calcifia. Neapărat că numai atunci putem ajunge la o astfel de concluziune, cînd afirmăm că în cazurile de morvă cronică, unde se găsesc noduli calcari, [aceştia] nu sînt de natură morvoasă, fără a ţine cont de formele de trecere între aceste două feluri de noduli. Pe cînd Schütz afirmă că fiecare sau aproape fiecare nodul calcar e de natură verminoasă, numai în puţine cazuri am găsit paraziţi în noduli calcari, în cele mai multe cazuri am constatat însă o formă de trecere între nodulii calcari cazeoşi şi parenchimatoşi de natură morvoasă evidentă.

---

[1]) Populaţia (N.R.).

Noduli miliari, rotunzi, transparenţi, care de obicei se pot enuclea cu uşurinţă. La examenul histologic se constată că nodulii aceştia sînt compuşi din straturi concentrice de substanţă hialină, fiind cîteodată ramoliţi la mijloc şi granulaţi, alteori conţinînd detritusuri nucleare şi celulare. Între scoarţele hialine se găsesc ici-colea celule mici plate. Întreaga masă transparentă e înconjurată de un fel de capsulă, în care se recunoaşte cîteodată peretele unui vas pe alocurea dilatat. Capsula aceasta se continuă în ţesutul conjunctiv înconjurător, de obicei ceva îngroşat, prin mijlocirea unui ţesut relativ bogat în elemente fixe. Astfel de noduli am găsit nu arareori la caii suspecţi de morvă şi adesea la caii morvoşi. Opiniunea noastră este că nodulii aceştia, în parte cel puţin, sînt trombusuri modificate, formate în vasele pe alocurea dilatate ; desigur ele n-au nimic de-a face cu morva şi nu conţin nimic care ar fi sau ar fi fost de natură morvoasă.

Există noduli analogi, care sînt compuşi de un ţesut limfatic sau de granulaţiune, adesea cu celule extraordinar de mari. Nodulii aceştia sînt de obicei subpleurali, cu o capsulă fibroasă, cu celule fixe, umflate, de regulă pigmentate, celule plasmatice şi puţine celule migratorii. Nodulul e format de un ţesut de granulaţiune sau dintr-un ţesut reticulat cu celule mari care spre mijlocul celulei au o coloraţiune palidă, sînt granulate, fără nucleu sau cu fragmente nucleare. Desigur, avem a face cu foliculi limfatici alteraţi, în jurul cărora ţesutul conjunctiv e îngroşat, iar alveolele sînt pe alocurea umplute cu o substanţă granulată şi cu epitelii umflate. Unii din aceşti noduli conţin celule stelate, între care se află o substanţă omogenă, în parte hialină sau mucoasă. Alţi noduli miliari conţin la periferie un ţesut de granulaţiune care se necrozează înspre centru ; totodată se observă numeroase celule migratorii cu nucleu particular, degenerat, în formă de stea sau de pensulă, aşa precum l-am descris în morvă. Aceşti noduli sînt adesea înconjuraţi de vase, care conţin celule analoge. De asemenea se mai găsesc cîteodată în jurul lor mici extravazări sanguine în alveole. Mai cu seamă nodulii aceştia din urmă, care se găsesc adesea în cazurile de morvă sau în acele suspecte de morvă, e probabil că sînt de natură morvoasă; deşi la examenul microscopic nu s-au putut pune în evidenţă bacilii morvei, totuşi însămînţările şi experienţele întreprinse la animale au dat rezultate pozitive. Trebuie însă să recunosc că în nodulii pe care i-am desemnat ca foliculi limfatici, n-am găsit nimic virulent, cel puţin în cazurile noastre.

Nodulii miliari scleroşi sau calcifiaţi. Aceşti noduli trebuiesc priviţi ca resturile unei alteraţiuni inflamatorii, ca produsele unor cicatrizări. De obicei avem a face cu o îngroşare a ţesutului interstiţial, cu apariţiunea unor elemente fibroblastice cu nucleul adesea omogen, hialin sau calcifiat, cîteodată cu un ţesut de granulaţiune în jurul vaselor. Afară de aceasta se mai găsesc noduli miliari, calcari, care se pot enuclea cu uşurinţă şi care sînt înconjuraţi de un ţesut analog cicatricial alb sau pigmentat. Astfel de noduli se găsesc adesea la caii sănătoşi şi e firesc să se găsească şi la caii morvoşi, deoarece aceşti noduli nu dispar la ivirea morvei; în orice caz însă, nodulii aceştia nu sînt de natură morvoasă, deşi nu se poate nega posibilitatea, ca şi nodulii mici morvoşi să se vindece, lăsînd în urma lor noduli, tot de felul celor descrişi.

E de mirat, cum în multe cazuri de morvă, pe lîngă alteraţiunile mucoasei nazale, etc., se găsesc numeroşi noduli transparenţi în pulmoni, pe cînd la caii care nu sînt atinşi de morvă, nodulii aceştia se găsesc numai în număr foarte mic. Nodulii miliari în cazurile de morvă sînt de obicei în cea mai mare parte de natură acută, formaţi de un material celular recent şi ţesut necrotic, pe cînd nodulii găsiţi la caii sănătoşi sînt de obicei de natură trombotică, de natură cicatricială sau calcificaţi. Însă tocmai la animalele care reacţionează şi care sînt suspecte de morvă, fără a prezenta morva clinică sau experimentală, se găsesc adesea numai noduli miliari, în număr mai mare sau mai mic, nici aşa de mulţi ca în cazurile de morvă manifestă, însă nici atît de puţini şi de neînsemnaţi, cum se observă la animalele sănătoase.

Noduli morvoşi miliari peribronhici. Mai cu seamă în cazurile recente de morvă, pulmonul este adesea străbătut de noduli miliari albicioşi şi transparenţi, înconjuraţi de o aureolă roşietică. În dezvoltarea lor ulterioară, ei prezintă de obicei numai o proliferare celulară interstiţială şi centrul ramolit. Trebuie un examen minuţios spre a putea cunoaşte că e vorba de noduli peribronhici. Formarea acestor noduli se poate urmări din bronhiile cele mai mici; ei prezintă un epiteliu proliferat în care se află elemente lunguieţe, bazofile, granulate, desigur celule degenerate. Înspre lumina lor, bronhiile acestea suferă o umflare particulară vacuolară sau vitroasă, iar în interiorul lor se găsesc, ici-colea, în afară de epitelii descuamate şi necrozate, fragmente leucocitare şi granulaţiuni, grupuri de bacili şi eritrocite. În afară de aceasta, se mai găsesc în bronhiile cele mai mici şi în alveole, mase care au devenit palide în urma hematolizei; în aceste mase se văd adesea nuclei, aşa că avem impresiunea unor celule gigante. De altfel se observă aici şi adevărate celule gigante cu grămada nucleară la centru. În jurul bronhiilor se observă mici glande mucoase cu epiteliul umflat, vitros; ţesutul peribronhial e considerabil îngroşat şi degenerat într-un ţesut de granulaţiune cu celule rotunde. Ţesutul acesta se întinde printre alveolele vecine; alveolele, tapisate cu epitelii umflate, sînt micşorate în mod simţitor. Ele conţin de asemenea mase omogene. Aici se mai găsesc vase îngroşate, cu proliferaţiuni celulare, adesea înconjurate de mici hemoragii. Nu mai încape îndoială că, în aceste cazuri, alteraţiunea peretelui vascular a dat naştere hemoragiilor.

Elementele acestea formează nodulii cei mai mici, recenţi, peribronhici. Nodulii ceva mai mari, mult mai circumscrişi, sînt ceva mai vechi. Bronhia centrală e foarte dilatată, epiteliile sînt necrozate; bronhia e umplută cu leucocite fragmentate şi cu o substanţă granulată, în care s-ar afla, parcă, bacili fragmentaţi. De obicei, bronhia este ulcerată într-un loc; un dop de masă de detritus se întinde în jurul bronhiei, formînd astfel centrul nodulului. Apoi urmează spre periferie ţesut [de] granulaţiune şi o masă omogenă, în care se pot vedea cîteodată bacili şi un reticul de vase de nouă formaţiune. De aci ţesutul nou format, bogat în celule, se întinde prin alveole, care sînt foarte mici, rotunde, îmbrăcate cu un strat epitelial inalt, făcînd astfel mai mult impresiunea unui ţesut glandular. Alte alveole sînt mai puţin comprimate şi conţin elemente descuamate, mai cu seamă însă celule mai mari, rotunde, pline de granulaţiuni bazofile. În fine, vine un strat de ţesut de granulaţiune cu vase proliferate, îngroşate şi cu hemoragii. Caracterul peribronhic al acestor noduli miliari este [important] întrucît ne arată că cei mai mici noduli morvoşi nu par a fi de origine hematogenă, ci bronhică.

Se ştie că Nocard afirmă că morva pulmonară ar reprezenta forma primitivă şi iniţială a morvei, care s-ar ivi mai cu seamă în urma unei infecţiuni a aparatului gastrointestinal. Această opiniune s-ar baza pe mai multe serii interesante de experienţe. S-au introdus în stomacul cailor cartofi în interiorul cărora s-au făcut culturi de morvă, însă fără ca aceşti cartofi să atingă căile respiratorii superioare. Se înţelege că niciodată nu putem avea siguranţa, că în realitate, cartofii nu au avut vreun germene infecţios pe suprafaţa lor sau dacă, atunci cînd calul înghiţea cartoful sau mai tîrziu, o parte din materialul infecţios n-a atins mucoasa faringeană. Caii infectaţi în modul acesta au prezentat de obicei noduli miliari în pulmoni. Mai tîrziu, Nocard a procedat într-un mod mai puţin scrupulos, deoarece culturile de morvă le-a pus în apa de băut : această apă se înţelege că n-a venit în atingere numai cu aparatul digestiv ci şi cu căile aeriene superioare, aşa că nodulii pulmonari s-ar putea explica foarte bine ca dezvoltaţi în urma aspiraţiunii sau prin căile limfatice superioare. În general e dificil de a admite că bacilul morvei trebuie să ajungă în intestine, pentru ca de acolo să poată infecta pulmonii, fără însă a provoca vreo alteraţiune oarecare în intestine. Bacilul morvei nu este un parazit, care ar fi în stare să cutreiere organismul fără de a-l vătăma ; atunci cînd nu atacă mucoasa intestinală, e foarte probabil că n-a pătruns acolo pentru a da naştere unor noduli într-un organ depărtat, îndeosebi în pulmoni. În orice caz bacilul ar vătăma în astfel de împrejurări în primul rînd alte organe, care sînt în legătură mai strînsă cu intestinul decît pulmonul ; [după Nocard] ar urma să pătrundă întîi în artera pulmonară. Cunoaştem numeroase infecţiuni care pornesc din stomac ; însă ele se localizează sau în jurul intestinului, în ganglionii limfatici sau în mezenter, în splină, în ficat sau în alte ţesuturi din vecinătate. E drept că în cazurile de morvă, se găsesc noduli şi în ficat şi în splină, adesea însă numai în pulmoni şi în orice caz într-un număr mult mai mare în pulmoni decît în celelalte organe. Dimpotrivă, nu cunoaştem nici un singur caz, în care nodulii morvoşi, s-ar găsi *numai* în ficat şi în splină.

Însă chiar dacă am admite că bacilii morvei pătrund de-a dreptul din intestin în pulmon, ar urma să presupunem că alteraţiunile pulmonare sînt de natură hematogenă, embolică — ceea ce nu se potriveşte pentru majoritatea cazurilor — tocmai în acele cazuri, în care posedăm siguranţa asupra naturii morvoase a nodulilor. În aceste cazuri avem de obicei de-a face cu alteraţiuni bronhice şi peribronhice, vasele fiind alterate numai în al doilea rînd. Dopul de puroi din interiorul unei bronhii dilatate [şi] proliferate este tocmai partea cea mai veche în astfel de noduli miliari. Dopul acesta de puroi s-ar putea explica cu greu altfel decît printr-o aspiraţiune a bacililor morvei pînă în cele mai mici ramuri bronhice, unde provoacă o inflamaţiune a mucoasei şi a împrejurimii ei. Deoarece însă vasele limfatice ale pulmonului nu joacă nici un rol în aceşti noduli, nu este probabil că aceştia ar ajunge în pulmon prin căile limfatice mediastinale. Nu voim însă să excludem posibilitatea ca, în anumite cazuri de pildă acolo unde [avem] de-a face cu tuberculi miliari de natură limfatică şi unde se găsesc totodată noduli în ganglionii limfatici bronhiali, bacilii să poată pătrunde în pulmoni şi pe cale limfatică. Am văzut de asemenea cazuri, unde mici trombusuri vasculare formează noduli, precum există şi alte cazuri în care se poate admite o infecţiune hematogenă embolică. În adevăr, cercetările lui Schütz au arătat, că atunci cînd se procedează în mod foarte prudent, închizînd bacilul morvei în capsule groase gelatinoase, dezinfectate pe dinafară şi care se introduc în stomacul cailor luîndu-se anumite precauţiuni, se obţine infecţiunea cu morvă; în cazurile acestea, alteraţiunile principale se găsesc în căile limfatice ale intestinului, în ganglionii mezenterici şi în cei retroperitoneali, precum şi în ficat şi în splină. Se mai găsesc alteraţiuni şi în peretele intestinului, pe cînd în pulmoni se găsesc numai noduli mai recenţi.

Nodulii pulmonari embolici nu se găsesc numai la caii cu morvă manifestă, ci şi în formele latente; ei se prezintă în forma unor mici infarcte periferice, caracterizate la periferie printr-o hiperemie considerabilă a vaselor centrale, pe cînd înspre centru se găsesc artere îngroşate, dilatate şi obliterate prin pigment sanguin şi granulaţiuni galbene. Alveolele comprimate sînt pline cu o substanţă granulată, cu leucocite fragmentate, precum şi cu elemente vacuolare, rotunde sau bazofile, granulate. În aceste infarcte se remarcă cu deosebire bronhiile dilatate, care prezintă o proliferaţiune epitelială considerabilă şi dopuri de substanţă mucopurulentă cu nuclei fragmentaţi, cu mase mari vacuolare.

Noduli mai mari circumscrişi. Nodulii aceştia alternează cu nodulii miliari. Pe lîngă numeroşi noduli miliari, se găsesc de obicei noduli de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, circumscrişi într-un mod mai mult sau mai puţin lămurit, care la centru sînt de consistenţa tencuielii sau calcari, cîteodată cazeoşi sau cazeoşi-purulenţi, înconjuraţi adesea cu o zonă hemoragică. În cazurile în care n-au existat simptome clinice de morvă, nodulii aceştia sînt mai rari; ei sînt foarte frecvenţi în cazurile în care există o morvă manifestă din punctul de vedere clinic.

Nodulii parenchimoşi şi focare parenchimatoase. Aceşti noduli de natură morvoasă se caracterizează prin alveole dilatate şi astupate cu celule, septele fiind proliferate iar nodulul înconjurat cu un ţesut embrionar şi de obicei hemoragic. În aceste cazuri proaspete, centrul nodulului pare a fi un infundibul astupat cu celule, arătînd toate stadiile fragmentaţiunii filamentoase şi cromatice ale nucleilor şi conţinînd bacili izolaţi ai morvei, pe cînd infiltraţiunea dimprejur arată încă celulele mono- şi polinucleare intacte, fără bacili. Limfaticele sau vasele sanguine ale nodulului nu conţin nici fragmente nucleare, nici bacili. Prin confluenţa lor, aceşti noduli produc focarele mai mari ale pneumoniei morvoase. Cîteodată, aceste focare sînt mai difuze şi nu lasă să se constate formarea lor din noduli.

Interpretarea nodulilor devine mai anevoioasă încă din cauză că de multe ori, acelaşi pulmon conţine pe lîngă noduli nemorvoşi şi noduli morvoşi în diferitele stadii de dezvoltare şi de origine diferită. Interesante sînt observaţiunile următoare:

Calul Stehmayer. Se văd leziuni pulmonare acute. Alveole pline cu o substanţă granuloasă uniformă. Se văd focare întregi hemoragice. În apropierea ţesutului interstiţial se vede o tumefacţiune însemnată în epiteliile alveolare granuloase şi cu nuclei mici, astupînd uneori lumenul alveolelor. Din ţesutul interstiţial porneşte o proliferare a unui ţesut fibroblastic, care pătrunde în alveole astupîndu-le şi formînd un ţesut compact, scleros, în care se mai poate recunoaşte reţeaua alveolară.

Astfel se produce un ţesut fibros — formîndu-se noduli miliari mai mult fibroşi — înconjurat cu zone embrionare.

Acest ţesut embrionar se găseşte mai cu seamă în jurul unor vase, dar există focare embrionare cu caracterele unor foliculi limfatici şi de unde pornesc nişte cordoane probabil limfatice, de asemenea formate din celule mici.

Un nodul mai mare cu centrul ramolit are structura următoare: este înconjurat de o capsulă formată de un ţesut indurat fibros şi cu foarte puţine celule şi pe care se inserează septele alveolare din vecinătate.

Capsula neînconjurînd însă nodulul în întregime ci numai pe jumătate, nodulul nu e încapsulat, ci rău limitat. Alveolele dimprejur sînt în parte astupate cu ţesut de nouă formaţiune, cu epiteliul tumefiat şi înconjurat cu ţesut embrionar mononuclear, continuîndu-se pînă în masele ramolite.

Se observă însă, că spre centrul nodulului ţesutul interstiţial devine din ce în ce mai gros şi embrionar, alveolele devin din ce în ce mai mici şi dispar apoi cu totul sau apar numai prin nişte aglomeraţiuni de celule cu aspectul unor celule gigante cu nucleii mici şi în parte distruşi şi palizi.

Se vede că proliferarea ţesutului porneşte de la peretele vaselor... dilatate şi pline cu sînge ; afară de aceasta apar aici vase cu dopuri de leucocite şi nişte grupe foliculare de ţesut embrionar. Într-o parte, într-o bronchie mică, se găseşte la nivelul nodulului epiteliul în parte descuamat, lumenul conţinînd masele granuloase albuminoase şi bronhia înconjurată cu o zonă groasă de ţesut embrionar mononuclear cu nuclei de multe ori fragmentaţi. În locurile unde nodulul este înconjurat cu o capsulă fibroasă, după această capsulă urmează nişte vase dilatate şi astupate cu trombusuri ; apoi urmează un strat de celule embrionare rotunde şi amestecate cu fascicole de ţesut fibroblastic. Urmează apoi, spre centru, un strat uniform şi necolorat, în care se mai poate recunoaşte structura alveolară a pulmonului, septele fiind subţiri şi conţinînd fragmente nucleare, iar alveolele fiind pline cu o reţea lucie şi cu resturi de nuclei.

Centrul ramolit e format de asemenea de alveole pulmonare, unde însă apare deodată o cantitate de globuli foarte coloraţi, probabil de provenienţă nucleară. Afară de aceasta mai există cantităţi de fragmente mici şi neregulate de nuclei. Sînt grupe mici de bastonaşe, probabil de natură microbiană sau chiar din bacilul morvei.

Calul Icotka. Pulmonul este hiperemic. Vasele mici dilatate, alveolele comprimate. În jurul bronhiilor sînt nişte focare difuze. Sînt focare edemaţiate în jurul vaselor. Focarele — de altfel destul de mici — sînt formate din diferite elemente. Alveolele conţin epitelii alveolare foarte umflate, vacuolare şi pigmentate. Spre centru există de multe ori un ţesut scleros interstiţial, în care se văd multe celule plasmatice, fixe, umflate. Mai sînt vase sclerozate şi obliterate şi în fine noduli mici embrionari cu celule fixe mononucleare ; bronhii cu descuamaţiune epitelială. Între celulele epiteliale, precum şi în jurul bronhiilor, se găsesc foarte multe celule metacromatice. Ici-colea, se văd noduli mici miliari izolaţi, formaţi de celule fixe şi cu mase pigmentare în centru. E de remarcat cantitatea de granulaţiuni fixe violete, mai cu seamă în focarele celulare mai dense.

Leziunile sînt mai mult în jurul bronhiilor. Bronhiile conţin, pe lîngă celule, mucozităţi, epitelii descuamate ; mai conţin nişte formaţiuni rotunde vacuolare, violacee, ca nişte picături, de mărimea leucocitelor.

În jurul bronhiilor, ţesut embrionar, fibroblastic, formînd noduli peribronhici.

Calul Brain. Nişte focare mici hemoragice cu fibrină în alveole. Între focare există noduli miliari, mai mult în ţesutul interstiţial, fără să se vadă vreo legătură strînsă cu vasele sau bronhiile. În centrul nodulului, de multe ori se văd bronhiile şi în mijloc celule mari cu porţiuni vacuolizate iar în mijlocul lor celulele lui *Ehrlich*. Nodulii sînt înconjuraţi cu un ţesut fibros sau fibroblastic. Acest ţesut trece în ţesutul propriu-zis al nodulului.

Acest nodul este format de o reţea celulară cu celule mai mari, cu nişte epitelii cubice sau rotunde, cu multe celule plasmatice şi cu protoplasma foarte colorată (violet). Cîteodată, se văd nişte cavităţi astupate cu celule, probabil de natură endotelială. Pereţii însă nu sînt precişi, aşa că ne dau impresiunea unui ţesut limfatic. Asemenea noduli se găsesc în jurul unor vase şi în mijlocul lor se găsesc bronhii mici cu epiteliul descuamat, conţinînd o cantitate de celule destul de mare ; sînt şi vase cu pereţi îngroşaţi.

Putem spune că nodulii aceştia sînt mai mult de natură peribronhială. Bronhiile sînt cu totul astupate cu dopuri celulare. Se văd şi nişte glande, poate glande mucoase ale bronhiilor, cu epiteliul modificat sub forma unor bule mari, vezicule care au suferit poate, o transformare mucoasă.

Împrejurul alveolelor există celule mari pigmentate, iar vasele sanguine şi limfatice sînt astupate cu endotelii proliferate. Mai există şi o proliferare a ţesutului conjunctiv în jurul bronhiilor şi ele cu epiteliul proliferat.

Nodulii sînt rău limitaţi şi înconjuraţi cu zone hemoragice. La periferia nodulilor se vede de obicei ţesut fibroblastic. Nu se pot constata leucocite fragmentate.

Din aceste cercetări reiese că la caii morvoşi, ca şi la aceia care nu prezintă simptome clinice de morvă, se găsesc adesea noduli virulenţi în pulmoni şi ficat, mai ales însă noduli care nu sînt virulenţi şi la care nu se poate dovedi totdeauna că sînt de natură morvoasă. Nocard a căutat soluţiunea acestei chestiuni prin experimentaţiune. S-au întrebuinţat 6 cai din regimentele necontaminate şi care n-au prezentat nici o reacţiune în urma maleinizării ; 4 cai au căpătat cîte o cultură de bacili ai morvei amestecată cu apa de băut. Deja după 2 zile, temperatura s-a ridicat cu mai mult de 2°, iar o injecţiune cu maleină făcută după 6 zile a dat naştere unei mari reacţiuni locale; după 8 zile, ganglionii limfatici au fost tumefiaţi şi un cal avea rinoree şi ulceraţiuni. După 14 zile a fost omorît unul din aceşti cai şi un cal de control, şi în pulmoni s-au găsit foarte mulţi noduli miliari, în parte translucizi. Alţi 2 cai de control au fost omorîţi după 2 luni şi au prezentat morvă cronică şi numeroşi noduli în diferite stadii, noduli mai mari calcari şi alţii mai recenţi, care toţi au fost infecţioşi.

Într-o a doua serie, au fost infectaţi prin culturi în apa de băut 12 cai din grajduri sănătoase, care nu reacţionaseră la maleină; după 4 zile, toţi au reacţionat şi unii au căpătat simptome clinice de morvă, în urma cărora au fost omorîţi. La 8 dintr-aceştia, morva nu s-a manifestat cliniceşte, însă omorîţi după 7, 8, 9 [şi] 10 luni după ce încetaseră a mai reacţiona la maleină, s-au găsit în pulmoni numeroşi noduli fibroşi, cazeoşi sau translucizi, care însă n-au fost infecţioşi.

Din aceste experimente Nocard deduce nu numai că în încercările sale, nodulii neinfecţioşi au fost de origine morvoasă şi că în aceste cazuri morva ascunsă a fost vindecată, ci şi altceva, anume că toţi nodulii analogi sînt semnele morvei şi că atunci cînd animalele încetează [de] a reacţiona, e semn că morva s-a vindecat. Pe cînd în experienţele sale acest lucru s-ar putea admite, încercările noastre numeroase au arătat că nu e permisă generalizarea acestor fapte, deoarece Nocard nu ne spune nimic despre acele cazuri frecvente, în care caii reacţionează, fără ca organele lor sau nodulii să prezinte ceva infecţios, putîndu-se exclude cu siguranţă bănuiala unui focar morvos ascuns; tot aşa s-ar putea afirma că şi caii, pe care Nocard îi considera vindecaţi, au undeva un focar morvos ascuns.

Apoi nu e de fel dovedit că [acei] cai care nu mai reacţionează nu sînt morvoşi sau că sînt vindecaţi. Am amintit deja numeroase cazuri, în care caii au încetat de a mai reacţiona şi la care s-au arătat, în urmă, manifestaţiunile clinice ale morvei, după care, caii n-au reacţionat numai o singură dată, ci periodic de mai multe ori, pentru ca la urmă să devină din nou sensibili faţă de maleină, prezentînd reacţiuni tipice. Prin urmare, nu e admisibil a pune rezultatele cîtorva experienţe făcute pe 18 cai, în faţa multor sute de încercări făcute de noi într-un interval de mai mulţi ani şi care au dat rezultate cu totul opuse celor obţinute de Nocard. Celelalte mii de rezultate ale lui Nocard n-au nici o valoare în faţa acestor fapte, deoarece ele se reazimă pe criterii insuficiente şi n-au fost controlate. Nu e suficient de a injecta mii de cai şi de a afirma, că aceia care au reacţionat sînt morvoşi şi acei care n-au reacţionat nu sînt morvoşi, precum nu e suficient de a ține caii morvoși în observațiune timp de 1—2 luni, a-i maleiniza apoi din nou, spre a putea afirma, că aceia care nu mai reacționează sînt vindecați și că aceia care reacționează sînt morvoși. Dacă Nocard ar controla aceste afirmațiuni, ar vedea îndată că dimpotrivă, calul pe care d-sa îl declară morvos nu e morvos. Dacă însă ar maleiniza în mod sistematic caii pe care i-a declarat că sînt sănătoși, ar vedea că adesea injecțiunea provoacă din nou reacțiunea și că prin urmare nu toate animalele sînt vindecate.

IV. CAII CARE NU PREZINTĂ MORVĂ MANIFESTĂ

a) Caii cu simptome suspecte

Comisiunea dispune de 29 cai care au reacționat în mod tipic, dar fără a prezenta simptomele manifeste de morvă. La caii aceștia s-au găsit noduli infecțioși. Protocoalele arată următoarele date:

1) O ușoară tumefiere a membrului anterior pînă la coapsă cu două ulcerațiuni mici superficiale. Reacțiunile: ✳, ↑✳. La necropsie se găsesc numeroase ulcerațiuni pe mucoasa nazală, iar în pulmoni noduli mici translucizi cu centrul opac și noduli mai mari cazeificați cu periferia hemoragică. Experimentul făcut la animale cu nodulii cazeoși a fost pozitiv.

2) Cîteva pustule mici la septul nazal, o ușoară scurgere din nas și ganglionii laringeali indolori. Calul a fost maleinizat de 11 ori într-un interval de 3 luni, cu următoarele reacțiuni: ↑✳, +, ↑✳, ↑✳ ↑✳^{R}, ↑0, ↑✳, ↑✳, ↑✳, ↑✳, ✳. În locul injecțiunii a apărut totdeauna o tumefacțiune mare. Deja după prima injecțiune se arată simptome de morvă. Calul fiind omorît, se constată la necropsie o mică ulcerațiune pe septul nazal, în sinusuri mai mult puroi cazeos, o tumoare mare ca un ou de porumbiță, cazeoasă, hemoragică; la suprafața pulmonului, numeroși noduli pulmonari, translucizi, virulenți.

3) Glanda limfatică submaxilară de mărimea unui ou de porumbiță. Reacțiunea: ↑✳. Calul a fost împușcat și la necropsie se constată, în afară de glanda [foarte] suculentă și hemoragică, o hepatizațiune a vîrfului pulmonului, de mărimea unui pumn, cu abcese mari. Afară de aceasta, se mai găsesc mulți noduli mici, ca un bob de mei, în parte cu o zonă hemoragică.

4) Abces al glandei submaxilare. Reacțiunea: ↑✳. În urma injecțiunii apar abcese mici la plicile labiale (colțurile botului). Calul a fost

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

omorît şi la necropsie se constată două ulceraţiuni profunde la nas. În pulmoni se găsesc în afară de numeroşi noduli de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unei alune, în parte cazeificaţi şi unele locuri mai mici, hepatizate. Bacilul morvei în cultură pură.

5) Scurgere seromucoasă. Reacţiunea : ✳,✳. Calul a fost omorît şi la necropsie se constată cicatrice stelate pe sept, iar la stînga, o ulceraţiune mai mare cu baza pulpoasă purulentă. Numeroşi noduli miliari translucizi calcifiaţi în pulmoni şi ficat. Se cultivă bacilul morvei din unii noduli cu centrul cazeos.

6) ↑✳^{R},↑ ✳. [Prezintă] abcese pe spate, cordoane limfatice, bacilii morvei în puroi. Nimic la nas. În pulmoni, numeroşi noduli recenţi şi cretificaţi. Noduli cretificaţi de mărimea unui bob de mazăre în ficat. Cultură pozitivă din nodulii pulmonari.

7) Calul tuşeşte şi prezintă o tumefiere a membrului posterior stîng. Reacţiunea : ↑✳, ↑0, ↑+. În urma injecţiunii apar simptomele morvei, mai cu seamă ulceraţiuni farcinoase. Ganglionii traheali sînt tumefiaţi, ulceraţiuni laringeale hemoragice. În ficat şi în splină se găsesc noduli cretacei. La suprafaţa splinei se constată o îngroşare plană a capsulei, dedesubtul căreia se află un ţesut gălbui, granulat şi hemoragic. Cultura pozitivă.

8) Rinoree fetidă verzuie din ambele nări. La stînga o uşoară tumefacţiune a ganglionilor. +, ↑0. Simptomele sînt mai pronunţate după injecţiune. Calul moare după cîteva zile şi la necropsie se constată mici ulceraţiuni ale septului nazal, numeroşi noduli miliari şi mai mari pînă la mărimea unui bob de mazăre, încapsulaţi şi înconjuraţi de o zonă hemoragică. Noduli cretacei în ficat. Cîteva infarcte hemoragice în splină. Cultură pozitivă.

9) Puţină rinoree griză. Uşoară tumefacţiune glandulară; pe spate la dreapta, o tumoare dură, mobilă, aproape de mărimea unei piese de 5 lei[1]). Calul este omorît şi la necropsie se constată că tumoarea e formată în parte de un ţesut dur, în parte de un ţesut conjunctiv calcifiat. La septul nasului se văd unele eroziuni superficiale. În pulmoni se găsesc vreo zece noduli cărnoşi hemoragici de mărimea unor alune, din care unii cu centrul gălbui, alţii sînt calcifiaţi în mijloc, slăninoşi la periferie şi cu o zonă hemoragică; se mai văd foarte mulţi noduli miliari, în parte translucizi, în parte cu centrul ramolit. Din aceşti noduli se cultivă bacilul morvei.

10) Tumefierea membrului posterior stîng cu noduli ramoliţi în formă de furuncule şi cordoane limfatice. În urma maleinizării apar

---

[1]) Diametru de $3^{1}/_{2}$ cm (N. R.).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tumori, abcese, cordoane limfatice și bacilul morvei. La necropsie se constată în pulmoni noduli [caracteristici] recenți de mărimea unei nuci, cu pleurezie hemoragică, plastică, numeroși noduli miliari în parte hemoragici și supurați, precum și numeroși noduli miliari cartilaginoși ; tot așa și în splină.

11) Rinoree fetidă, verzuie, bilaterală. O mică tumoare lobulată. ↑✳, ↑✳. Însămînțările făcute din mucozitățile nazale au fost negative. La necropsie se constată eroziuni superficiale ale septului nazal și mase cazeoase în sinus. În pulmoni, numeroși noduli calcifiați de mărimea unui bob de mei ; sînt și noduli cazeoși, cîteodată cu zonă hemoragică. La suprafață se găsesc trei noduli recenți, cărnoși, hemoragici, de mărimea unor alune, cu centrul galben, care dau însămînțări pozitive.

12) Rinoree seroasă. Glandă mică indolentă. La sept o cicatrice stelată cu o zonă congestivă. Calul tușește și strănută. ✱, ?. Însămînțările făcute din scurgerea nazală au rămas negative. Calul a fost omorît și la necropsie s-au găsit ulcerațiuni mici la choane, în pulmoni numeroși noduli miliari încapsulați, în parte calcifiați, cretacei, în parte cazeoși, cu zonă hemoragică, și unii noduli mai mari, cărnoși, care au arătat prezența bacilului morvei.

13) La membrul posterior stîng se află o tumoare difuză cu excoriațiuni și calozități. Calul a fost omorît după ce prezentase ✳, ✳. La necropsie se constată o îngroșare a pleurei, sub care se găsesc noduli cretacei sau cazeoși, cu periferia hemoragică, din care se cultivă bacilul morvei.

14) Ganglioni și cicatrice mici la sept ; ↑✳. La necropsie se constată noduli mai mari și mai mici cărnoși, hemoragici ; sînt și noduli cretacei, cazeoși sau translucizi. Din nodulii recenți se fac însămînțări pozitive. În ficat s-au găsit noduli calcari.

15) Calul a slăbit repede, tușește, epistaxis. La necropsie se constată ulcerațiuni și cicatrice în trahee ; numeroși noduli miliari și mai mari, cărnoși sau translucizi, cu centrul cazeos și cu o zonă hemoragică. Plăci scleroase pe pleură, corespunzînd unor abcese mici sau unor caverne comunicînd în parte cu bronhii mai mari. Afară de aceasta se mai observă o hepatizațiune cu o infiltrațiune purulentă cu focare circumscrise. În ficat se văd mai mulți noduli cazeoși cretacei cu periferia hemoragică. Însămînțările au fost pozitive.

16) Scurgere nazală mucoasă bilaterală. Calul tușește și a slăbit mult. Din mucozitățile scurgerii nu s-a putut cultiva bacilul morvei. S-au făcut 4 injecțiuni într-un interval de o lună : ✳, ✳, ↑+, ?. La ne-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cropsie se constată în trahee ulceraţiuni mici cu baza hemoragică; în pulmoni numeroşi noduli miliari cretacei şi noduli mai mari cărnoşi cu centrul pulpos ramolit. Însămînţările au fost pozitive.

17) Scurgere abundentă mucopurulentă din nas, din care însă nu se poate cultiva bacilul morvei. O cicatrice la sept. Calul şchioapătă de un picior. Reacţiunea: †+, †0, 0. La necropsie se constată în profunzimea septului ulceraţiuni întinse; în pulmoni noduli de mărimea unui bob de mei sau mai mari, translucizi sau cazeoşi, cu zonă hemoragică, pe pleură; plăci dure şi înăuntrul ei cretacei; infarcte în splină. Însămînţările au fost pozitive.

18) Calul a slăbit repede, are febră şi cicatrice pe sept. După scăderea temperaturii, reacţiunea este †✳. Calul a fost găsit mort după cîteva zile şi la necropsie se constată numai puţini noduli cărnoşi hemoragici de mărimea unui bob de mazăre cu centrul cenuşiu ramolit. Nodulii miliari translucizi şi cretacei sînt în număr mic. Însămînţări pozitive din nodulii recenţi.

19) Puţină scurgere mucoasă dintr-o nară şi un ganglion indolor. Însămînţările făcute din mucozităţile nazale au fost negative. 0, 0. Reacţiunea locală a fost neînsemnată. La necropsie se constată numeroase ulceraţiuni în trahee, cu baza tumefiată. În pulmoni se găsesc numeroşi noduli miliari cu centrul ramolit, precum şi alţi noduli mai mari, cărnoşi, de culoare roşie închis, de asemenea cu centrul ramolit. Se observă şi caverne mici cu hepatizaţiuni şi cu o îngroşare gălbuie a pleurei. Însămînţările au fost pozitive.

20) Rinoree mucoasă bilaterală. La dreapta o glandă mică. Calul tuşeşte şi a slăbit mult. Reacţiunea: ✳, †✳, 0, 0. Calul a fost omorît zece zile după cea din urmă injecţiune şi la necropsie s-au găsit în profunzimea septului noduli, precum şi o ulceraţiune mică. În pulmoni se constată noduli mai mari şi mai mici, cazeoşi şi cretacei, şi unele focare carnificate. Noduli cretacei în ficat. Însămînţările făcute din nodulii cazeoşi au fost pozitive.

În aceste cazuri, simptomele n-au fost caracteristice şi scurgerea nazală n-a fost virulentă, aşa că reacţiunea pozitivă, care de regulă era asociată de o mare tumefacţiune locală, a contribuit la stabilirea diagnosticului. Caii au reacţionat, atît după metodul nostru, cît şi după procedeul lui Nocard, deşi în 2 cazuri caii încetaseră de a mai reacţiona şi într-un caz reacţiunea a fost 0. Cu toate acestea şi în aceste cazuri s-a putut constata existenţa unei morve virulente.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

b) Caii care n-au prezentat simptome clinice de morvă, dar care au reacţionat şi în ale căror organe s-au găsit noduli morvoşi infecţioşi

Mai interesenate decît cazurile descrise, sînt acele cazuri care din punct de vedere clinic, n-au prezentat nici un simptom suspect şi în care animalele au fost omorîte, după ce li s-a făcut una sau mai multe injecţiuni care au dat reacţiunea pozitivă. În aceste cazuri s-au găsit cam vreo 20% noduli pulmonari infecţioşi. Vom descrie aici pe scurt 12 din aceste cazuri :

1) ↑$\underset{\circ}{\ast}$. Calul a fost omorît după 14 zile şi la necropsie se găseşte la vîrful pulmonului drept o hepatizaţiune de mărimea unui cap de copil, cu o cavernă care conţine o substanţă roşietică purulentă, cu noduli şi ulceraţiuni, care comunică cu bronhiile hiperemice, foarte dilatate. În alte părţi, pulmonul prezintă hepatizaţiuni analoge şi mai mulţi noduli miliari, cretacei şi cazeoşi încapsulaţi. Însămînţările făcute din nodulii cazeoşi au dat rezultate pozitive.

2) ↓$\underset{\circ}{\ast}$. Mici ulceraţiuni pe trahee, cu baza hemoragică. În pulmoni numeroşi noduli hemoragici de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, ramoliţi la mijloc, de o culoare albă murdar. La vîrful pulmonului stîng, o hepatizaţiune cu noduli deşi şi cu cordoane limfatice. Însămînţări pozitive.

3) ↑$\underset{\circ}{\ast}$. Ulceraţiuni pe trahee. Noduli miliari şi mai mari, translucizi sau recenţi, hemoragici, cazeoşi şi încapsulaţi. La vîrful pulmonului stîng o hepatizaţiune cu numeroşi noduli cazeoşi. Însămînţări pozitive.

4) ↑$\underset{\circ}{\ast}$. În profunzimea nasului, noduli confluenţi. În pulmoni, numeroşi noduli mai mari de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, omogeni, hemoragici, cîteodată cu centrul murdar, gri, ramolit sau cazeos. Se mai văd numeroşi noduli miliari translucizi şi cretacei. Din nodulii recenţi s-au obţinut bacili virulenţi.

5) Calul tuşeşte. $\ast^{F}$, $\ast^{R}$. Se găsesc alteraţiuni numai în pulmoni. 15 noduli mai mari hemoragici, pînă la mărimea unei alune, puţini noduli miliari translucizi, în centru noduli cazeoşi. Noduli analogi în splină. Nodulii recenţi dau culturi virulente.

6) $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{\ast}^{R}$. În pulmoni se găseşte un singur nodul translucid, de mărimea unui bob de mazăre, la mijloc cazeos, apoi un nodul miliar şi unul calcifiat. Ganglionii mediastinali sînt măriţi de volum, hemoragici, suculenţi, cu noduli mici foliculari. Cîţiva noduli calcifiaţi în ficat. În splină se găsesc 10 noduli de mărimea unei alune, cu centrul

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cazeos, care dau însămînţări pozitive. În cazul acesta se vede că morva s-a localizat mai cu seamă în sistemul limfatic al splinei.

7) ↑✳. Cicatrice pe septul nazal. În pulmon puţini noduli miliari cu zonă hemoragică şi un nodul mai mare, cît o alună, hemoragic. Mai mulţi noduli cretacei în ficat. Însămînţările au fost negative. Inoculările făcute la un cobai au dat morva caracteristică.

8) ✳. Numeroşi noduli miliari translucizi cu zonă hemoragică în pulmoni. Un nodul de mărimea unui bob de mazăre cu centrul cazeos. Numeroşi noduli analogi în ficat, care dau culturi pozitive.

9) ✳, ✳^{F}, +, ?, ✳^{F}, 0, ✳^{F} 0. Cicatrice în trahee. Puţini noduli miliari cretacei în pulmoni, apoi cîţiva noduli de mărimea unui bob de mazăre, cu centrul cazeos. Însămînţările pozitive.

10) ↑✳, ✳, ↑?, 0, 0, 0, ✳, 0, ✳, ↑$^{?F}$. Calul acesta a fost injectat de 10 ori în intervalul unei luni; încetase de a reacţiona şi apoi a început să reacţioneze din nou. Cîteva cicatrice în septul nazal. În urmă, se dezvoltă o tumefiere a glandei submaxilare. Numeroşi noduli miliari cretacei şi translucizi, unii cu zonă hemoragică, precum şi unele infarcte recente, cîţiva noduli cretacei în ficat. Însămînţări pozitive din infarcte.

11) ✳. Numeroşi noduli miliari translucizi sau cretacei în pulmoni, precum şi unii noduli analogi de mărimea unui bob de mazăre. Un nodul analog în splină. Cobaiul inoculat prezintă o ulceraţiune morvoasă şi moare în urma morvei.

12) ✳. Noduli translucizi cretacei, unii cu centrul cazeos, de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de mazăre. În ficat s-au găsit 4 noduli. Însămînţările şi inoculaţiunile la animale, au dat rezultate pozitive.

c) Caii care au reacţionat, însă fără a avea noduli infecţioşi

Din contră, există numeroase cazuri, în care animalele care au reacţionat au prezentat numeroşi noduli miliari cretacei, translucizi, încapsulaţi, cîteodată cu centrul cazeos. Adesea se observă şi noduli de mărimea unui bob de mazăre şi mai mari, duri, fibroşi, calcifiaţi sau în parte cazeoşi, sau de consistenţa tencuielii. Noduli analogi s-au găsit şi în splină. Cu toate acestea, prezenţa bacililor morvei n-a putut fi dovedită nici prin examenul microscopic, nici prin culturi sau prin experienţele făcute pe animale. Vom aminti numai cîteva din aceste observaţiuni :

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1) *. Numeroşi noduli miliari cretacei sau translucizi cu centrul cazeos. Numeroşi noduli analogi în ficat. Puţini noduli de mărimea unui bob de mazăre, neregulaţi, fibroşi, cu centrul cazeos sau de consistenţa tencuielii. Nu s-au găsit bacili.

2) ↑*. Puţini noduli cretacei pînă la mărimea unui bob de mazăre în pulmoni şi în ficat; în unele locuri, echimoze subpleurale.

3) *. În pulmoni şi în ficat numeroşi noduli cretacei, în parte de consistenţa tencuielii, duri, fibroşi sau calcari, care se enuclează cu uşurinţă.

4) $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$. În pulmonul drept se observă un focar carnificat. În pulmoni noduli duri, cretacei sau fibroşi, cu centrul de consistenţa tencuielii, de mărimea unui bob de mazăre. Îngroşarea circumscrisă galbenă a capsulei ficatului, dedesubtul căreia se vede un cordon dur în formă de spirală, probabil un vierme calcifiat.

5) *, *, *. Cîteva depresiuni atrofice ale septului nazal şi cîţiva noduli, care corespund unor trombusuri superficiale. Numeroşi noduli miliari translucizi în pulmoni. În ficat se găsesc noduli de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de mazăre, cu centrul cazeos, care ici-colea, formează focare mai mari, avînd între ele ţesutul hepatic în degenerare fibroasă.

6) Calul a fost maleinizat de 12 ori într-un interval de doi ani, prezentînd următoarele reacţiuni: *, *, *, ↑*, +, +, ↑+, ?, *, *, *, *. Totodată a existat o uşoară reacţiune locală. Animalul a fost omorît şi la necropsie nu s-a găsit nici o leziune morvoasă; numai în pulmoni s-au observat cîţiva noduli calcifiaţi şi alţi cîţiva noduli mai mărişori, cu centrul ramolit sau de consistenţa tencuielii. Însămînţările făcute din aceşti noduli au rămas negative.

7) Un alt cal a căpătat acelaşi număr de injecţiuni într-un interval tot aşa de lung. Animalul a fost omorît şi la necropsie s-au găsit numai noduli duri miliari şi ceva mai mari, în pulmoni.

8) Douăsprezece injecţiuni într-un an: *, *, *, *, ?, 0, *, *, *, *, *, *. La necropsie s-au găsit numeroşi noduli calcifiaţi, din care nu s-a putut scoate bacilul morvei. Nodulii n-au prezentat de asemenea nici paraziţi animali.

9) Treisprezece injecţiuni în doi ani: *, *, *, *, ?, ?, $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$, ?. După mai multe injecţiuni, reacţiunea locală a fost considerabilă. La necropsie s-au găsit noduli calcifiaţi sau şi cazeoşi, mai mari sau mai mici, în care nu s-a constatat prezenţa bacilului morvei.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

10) Cinsprezece injecţiuni într-un interval de 34 luni: $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{+}$, $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{+}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\circ}{0}$, $\underset{\circ}{0}$, $\underset{\circ}{+}$, $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{\ast}$. La necropsie se găsesc numai noduli calcifiaţi, miliari sau ceva mai mari, care nu conţineau bacili.

11) Patrusprezece injecţiuni în 34 luni: $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\bullet}{0}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\bullet}{0}$, $\underset{\bullet}{?}$, $\underset{\bullet}{0}$, $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\circ}{0}$, $\underset{\circ}{0}$, $\underset{\circ}{0}$, $\underset{\circ}{?}$, $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{\ast}$. La necropsie se constată prezenţa unor noduli translucizi miliari sau de mărimea unui bob de mazăre, din care unii cu centrul de consistenţa tencuielii. Noduli miliari analogi în ficat. Prezenţa bacililor n-a putut fi constatată în nici un fel.

Cercetările acestea ne arată că încercările lui Nocard şi concluziunile pe care le-a tras din experienţele sale, nu sînt în stare să ne lămurească în mod îndestulător asupra însemnătăţii nodulilor. Nocard a arătat numai că atunci cînd caii au fost infectaţi în mod artificial, după un scurt timp, nodulii morvoşi se găsesc în pulmoni. Însă experienţele sale nu dovedesc că bacilii morvei pătrund din aparatul intestinal în cel respirator, avînd în vedere că deja *a priori* nu se poate exclude pătrunderea microbilor în căile aeriene superioare şi mai cu seamă că am putut dovedi originea bronhică a multor noduli morvoşi. Se înţelege că nu se poate nega posibilitatea ca nodulii să se formeze şi pe cale sanguină sau limfatică, un mod care e chiar sigur pentru anumite forme de noduli, mai cu seamă aceia în formă de infarcte. Experienţele lui Nocard au dovedit că nodulii aceştia sînt virulenţi, dar că mai tîrziu, cînd caii reacţionează, ei încetează de a fi virulenţi.

Însă Nocard vrea să mai dovedească că toţi nodulii care se găsesc în pulmonii cailor ar fi de natură morvoasă, un fapt care nu rezultă din încercările sale. Tot aşa de puţin dovedită e afirmaţiunea sa, că nici unul din caii sănătoşi n-a avut noduli în pulmoni, deoarece nu se poate exclude posibilitatea ca un cal sănătos să posede noduli de diferite origini. De fapt am reuşit a provoca la cai nişte noduli pulmonari, care se aseamănă foarte mult cu nodulii morvoşi, atunci cînd le-am inoculat un bacil obţinut din produsele inflamatorii ale pulmonului tuberculos. Se ştie de altfel că există şi noduli datorită viermilor şi altor corpuri străine. Vederile lui Nocard sînt combătute mai cu seamă de constatarea noastră, că un număr de cai sănătoşi, care n-au reacţionat la maleină, au prezentat nu numai noduli fibroşi, ci şi noduli cu centrul ramolit a căror structură nu prea se deosebeşte de structura unor anumiţi noduli morvoşi. Desigur că

Nocard ar pretinde că aceşti cai au avut morvă şi s-au vindecat, ceea ce noi nu putem admite, avînd în vedere motivele dezvoltate mai sus.

Cercetările noastre au redus la justa lor valoare mai cu seamă două afirmaţiuni ale lui Nocard: d-sa crede că: 1) caii care reacţionează posedă în organismul lor totdeauna material virulent şi 2) caii care au reacţionat şi care au încetat de a mai reacţiona, sînt cu totul vindecaţi de morvă. Tocmai seriile din urmă ale cercetărilor noastre au arătat în mod lămurit că mai bine de jumătate din caii care au reacţionat în mod tipic pot prezenta noduli, însă nu material virulent. Deoarece însă o parte a încercărilor noastre arată că sîntem în stare a constata prezenţa pînă şi a materialului cu virulenţă micşorată, nu este permis a spune că rezultatele noastre ar fi datorate unor experienţe greşite; tot aşa s-ar putea pretinde că Nocard n-a procedat în mod minuţios, atunci cînd a afirmat că acei cai care n-au mai reacţionat sînt vindecaţi de morvă. S-ar putea pretinde că Nocard n-a căutat îndestul, căci altfel ar mai fi găsit bacilii morvei în organismul acestor animale. Trebuie însă ca în ştiinţa noastră să măsurăm cu o măsură egală, şi nu putem combate faptele bine stabilite, ipoteze mai mult sau mai puţin probabile. Ni se impune să fim foarte prudenţi şi critici, şi să spunem numai că, dacă s-ar fi examinat cu mai multă atenţiune, totuşi s-ar fi găsit poate bacilii morvei, rămînînd astfel mai rezervaţi în concluziile noastre. Nu corespunde însă metodei ştiinţifice, ca de hatîrul unei ipoteze, să afirmăm că trebuie să existe materialul virulent, atunci cînd prin cercetări minuţioase am constatat contrariul.

E sigur că Nocard se înşeală şi atunci cînd afirmă că un cal, care a reacţionat şi a încetat de a mai reacţiona, e vindecat de morvă. Am văzut pînă acum un număr mare de observaţiuni, în care caii încetaseră de a mai reacţiona, pentru ca după scurt timp să reacţioneze din nou, sau unde, după ce nu se mai arăta nici o reacţiune, cînd se injecta maleina — şi anume produsul Roux-Nocard — morva să devie manifestă. De aici rezultă în mod hotărît că [unii] cai pot înceta de a mai reacţiona şi cu toate acestea să posede în organismul lor germeni vii de morvă, pe cînd nu încape îndoială că marea majoritate a cailor care suferă de morvă latentă, şi care încetează de a mai reacţiona, sînt pe cale de vindecare sau chiar vindecaţi.

V. ÎNSEMNĂTATEA ÎNCETĂRII REACŢIUNII

Dintr-un număr de 6058 cazuri, au reacţionat 2128 şi dintre acestea, morva manifestă s-a constatat la 310, pe cînd caii rămaşi au încetat de a reacţiona şi au fost consideraţi ca vindecaţi exceptînd vreo 50 cai, care au fost jertfiţi sau care au murit în urma unor alte afecţiuni.

În decursul unui timp mai lung — vreo 3 ani — în care au fost supuşi maleinizării, adesea caii au încetat de a reacţiona, pentru a reacţiona din nou după un oarecare interval. Aşa au reacţionat prima dată 114 cai care n-au mai reacţionat după 8—14 zile, un fapt care nu se poate explica prin vindecarea morvei, avînd în vedere numărul cel mare de cai şi felul nodulilor care cer un timp mai lung pentru a se vindeca. La un număr de 147 cai la care s-au făcut mai multe maleinizări — pînă la 20 — am putut constata că reacţiunea tipică a trecut în una atipică sau că reacţiunea lipsea apoi cu totul, şi la urma urmelor se putea observa din nou reacţiunea tipică. Am putut observa aceste manifestaţiuni chiar în mod periodic, aşa că nu e admisibil a susţine, că ei au fost de atîtea ori vindecaţi în mod absolut de morvă şi că apoi s-au îmbolnăvit din nou, cu toate măsurile de izolare. Trebuie însă să recunoaştem, că în acele cazuri, au existat în permanenţă reacţiuni tipice şi atipice, pînă ce în fine, după mai mulţi ani, morva devenise manifestă sau animalele au fost omorîte fără simptome clinice, cînd de obicei, nu s-a găsit material virulent în organismul acestora din urmă. Pe cînd la 292 cai care au prezentat în urmă reacţiunea, morva devenise manifestă, s-a putut observa apariţiunea morvei şi la 18 cai, care încetaseră de a mai reacţiona. Vom reproduce în paginile următoare o parte din aceste experienţe.

Vom aminti însă cazurile descrise pînă acuma, în care animalele, după ce au fost maleinizate de două ori de-a rîndul, au reacţionat o dată, iar a doua oară nu, şi care totuşi au fost constatate că sînt morvoase. Asupra acestor cazuri ne propunem a reveni mai la vale.

Vom descrie mai întîi reacţiunile unor cai care au fost în atingere cu caii morvoşi şi care, după un timp oarecare, au încetat de a mai reacţiona, rămînînd sănătoşi :

Trei injecţiuni . . . . 1) $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\circ}{\ast}^{\mathrm{R}}$, $\underset{\bullet}{0}$.
2) $!$, 0, 0.
3) $\underset{\circ}{\ast}$, $\underset{\bullet}{0}$, 0.
4) $\underset{\bullet}{\ast}$, $\dotplus$, 0.

Patru injecţiuni . . . . 5) +, +^{R}, 0 , 0.
6) $\overset{\circ}{+}$, $\overset{\circ}{+}$^{R}, $\overset{\circ}{✱}$, 0.
7) $\overset{\circ}{✱}$, $\overset{\circ}{✱}$, ↑$\overset{\circ}{0}$, 0.
8) ✳, ✳ , 0 , 0,
9) +, ✱ , 0 , 0,
10) +, + , 0 , 0.
11) ✳, + , 0 , 0.
12) ✳, ✱ , 0 , 0.
13) +, + , 0 , ?.
14) +, + , ✳^{F} , 0.
15) 0, ✳^{F} , 0^{R} , 0^{R}.
16) ✳, ?^{R} , 0 , 0.
17) +, +^{F} , 0^{F} , ?^{F}
18) +, ✳^{F} , 0 , ?
19) +, +^{F} , +^{F}, 0^{F}.
20) +, +^{F} , 0^{F} , 0^{F}.
21) +, 0 , ? , 0.
22) +, ✳^{F} , ? ,(?).
23) 0, ? , 0 ,0,
Cinci injecţiuni . . . . 24) $\overset{\circ}{+}$, $\overset{\bullet}{0}$, $\overset{\bullet}{0}$, ? ,$\overset{\bullet}{0}$.
Şase injecţiuni . . . . 25) +, +^{F} , (?) ,(?), ↑(?), ↑0.
(făcute într-un interval de şase
săptămîni) 26) +, ↑?, ↑0, ?, 0, 0.
27) ✳, ✳, ✳^{F}, 0, 0, ?.

În cazurile acestea, ca şi în cele observate înainte, s-a putut constata că maleina Foth, care de altfel face ca animalele să reacţioneze într-un mod mai puternic, face ca injecţiuni ulterioare cu morvina noastră să dea o reacţiune mai slabă.

Şapte injecţiuni . . . . {28) ✳, ✳^{F}, ✳, ?^{F}, 0, 0, 0.
(făcute în 3 luni) {29) +, ✳, ✳, ✳^{F}, 0, 0, 0.
„ „ 2^{1}/$_{2}$ „ 30) ✳, ↑+, ✳, ?^{F}, 0, 0, 0.
„ „ 3 luni 31) ↑+, ?, ✳, +^{F}, (?), (?), (?).
„ „ 2 „ 32) ✳, ✳, ?, ?, 0, 0, 0.
„ „ 2^{1}/$_{2}$ „ 33) ✳, ✳^{R}, ✳, ✱^{F}, (?), 0, 0.
„ „ 1 lună 34) ✳, ?, +, ✳, ✳, (?), 0.
„ „ 1 „ 35) ?, (?), ?, ?, 0, 0, ↑?.
{36) ✳, +^{F}, ?, ?, 0^{F}, 0, 0, (?).
Opt injecţiuni . . . . {37) ✳, ✳^{F}, ?, ?, 0, ?^{F}, 0, 0.
(făcute în 1^{1}/$_{2}$ lună) {38) ✳, ✳^{F}, +, +, +, ?,(?), (?).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Opt injecţiuni . . . . 39) $+, +^{F} . +^{F}, \ast^{F}, \ast^{F}, 0, 0, 0.$
(făcute în 3 luni) 40) $+, \ast^{F}, \ast^{F}, 0^{F}, ?^{F}, (?), 0, 0.$

Nouă injecţiuni . . . . 41) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{(?)}$

(făcute în 2 luni) 42) $\underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}.$

Zece injecţiuni (făcute în 2 luni) 43) $+, \ast^{F}, +, +, \ast^{F}, (?), (?), 0, 0, 0.$

făcute în 1½ lună
44) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\odot}{(?)}, 0.$
45) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\odot}{+}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{(?)}.$
46) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}.$
47) $+, \ast, \ast, \ast, \ast, ?, ?, 0, (?), (?).$

Unspreze injecţiuni . . . .
(făcute în 6 luni)
48) $\ast, \ast^{R}, \ast, \ast, \ast, 0, 0, ?, 0, 0, (?)^{F}.$
49) $\ast, \ast^{R}, \ast, \ast, \ast, ?, ?, ?, ?, (?), 0.$
50) $\ast, +, \ast^{R}, \ast, ?, \ast, ?, ?, ?, (?), 0.$
51) $\ast, \ast^{R}, \ast, \ast, \ast, (?), ?, (?),$
$0, (?), (?).$

făcute în 4 luni 52) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}.$

„ „ 2 „
53) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{(?)}.$
54) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \uparrow\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{(?)},$
$\underset{\odot}{(?)}, \underset{\odot}{(?)}, \underset{\odot}{(?)}, \underset{\circ}{0}.$

Treisprezece injecţiuni . . . . 55) $+, +^{F}, ?, \ast, \ast^{F}, 0, ?^{F}, 0, (?), 0,$
$0, 0, 0.$

(făcute în 2¼ luni) 56) $\ast, \ast^{F}, ?, ?^{E}, ?, ?^{F}, ?, ?, ?, 0, 0, 0, 0.$

Patrusprezece injecţiuni . . . 57) $\underset{\odot}{\ast}, \underset{\odot}{\ast}, \underset{\odot}{\ast}, \underset{\odot}{\ast}, \underset{\odot}{+}, \underset{\odot}{\ast}, \underset{\odot}{?}, \underset{\odot}{+}, \underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{\ast},$
$\underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}.$

Cincisprezece injecţiuni . . . 58) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{?},$
$\underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}.$

(făcute în 2¼ luni) 59) $\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\circ}{0},$
$\underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{(?)}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}.$

Şasesprezece injecţiuni . . . 60) $\ast, \uparrow\ast, \ast, \ast, \ast, \ast, +, ?, ?, ?,$
(făcute în 3 luni) $?, (?), 0, 0, 0, 0.$

Şaptesprezece injecţiuni . . . 61) $\underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \uparrow\underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{+},$
(făcute în $3^1/_4$ luni) $\underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{?}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}.$

Optsprezece injecţiuni . . . 62) $\underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{+}, \underset{\circ}{\ast}, \underset{\circ}{\ast},$
(făcute în $3^1/_2$ luni) $\underset{\circ}{\ast}, ?, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0.$

Nouăsprezece injecţiuni . . . 63) $\ast, \ast^R, \ast, ?, \ast, ?, \ast, 0, ?, \uparrow 0, \uparrow ?,$
(făcute în 8 luni) $0, ?, 0, ?, ?, 0, 0, 0.$

Douăzeci şi una injecţiuni . 64) $\ast, \ast^R, \ast, \ast, \ast, ?, \ast, ?, ?, 0;$
$?^F, ?^F, 0, 0, ?^F, 0, ?^F, 0, 0, 0, 0.$
(făcute în 8 luni) 65) $\ast, \ast^R, \dot{\ast}, \ast, ?, ?, ?, ?, 0, ?^F, ?,$
$?^F, 0, ?^F, (?), ?^F, 0, 0, 0, 0, 0.$

Douăzeci şi trei injecţiuni . . 66) $+, \ast^R, \ast, \ast, \ast, \ast, \ast, \ast, \ast, \ast,$
(făcute în 10 luni) $(?), (?), \ast^F, ?, \ast^F, ?, 0, 0,$
$(?), 0, 0, 0, \ast.$

Ultimul cal a fost omorît după cîteva luni, constatîndu-se că septul nazal a fost tumefiat, cu cîteva eroziuni mici; în pulmoni s-au găsit numeroşi noduli duri, miliari şi pînă la mărimea unui bob de mei, cu centrul cretaceu sau de consistenţa tencuielii; cîţiva noduli analogi se găsesc în ficat şi în splină. La vîrful stîng al pulmonului se observă trei noduli cu centrul cazeos sau de consistenţa tencuielii. Însămînţările şi injecţiunile făcute la animale au rămas negative.

Patruzeci şi trei injecţiuni . . 67) $\ast^R, \ast, \ast, \ast, \ast, ?, ?, 0, \ast, ?, ?,$
$(?)^R, ?, (?), 0, (?), +, (?), 0, 0, 0, 0.$
(făcute în 12 luni) $0, 0, 0, ?, (?), +^F, 0, 0, 0, +^F, 0.$
$0, 0, 0, 0, (?), 0, (?), 0, (?), 0.$

Calul acesta a fost tratat în cele din urmă cu doze crescînde de maleină; mai cu seamă cele din urmă 11 injecţiuni s-au început cu doza obişnuită de 0,03, ajungînd pînă la doze care au trecut peste 0,8, fără ca în urma acestor injecţiuni să fi apărut o reacţiune tipică. Făcîndu-se apoi din nou injecţiuni cu doza normală, calul a încetat de a mai reacţiona. E interesant că în acest caz reacţiunea a apărut din nou de patru ori spre a dispare apoi cu încetul.

Un alt cal, tratat de asemenea cu doze crescînde, prezenta oarecare simptome suspecte, precum era scurgerea mucoasă din nas şi o glandă indoloră mobilă de mărimea unei alune la stînga. Într-un interval de 11 luni, animalul a căpătat 37 injecţiuni, dînd următorul rezultat:

68) $\underset{\circ}{*}, \underset{\circ}{+}, \underset{\bullet}{0}, (\underset{\bullet}{?}), \underset{\circ}{*}, \underset{\circ}{0}, 0, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{0}, \underset{\bullet}{?},$
$\underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\odot}{\uparrow ?}, \underset{\odot}{\uparrow 0}, \underset{\circ}{?}.$
$\underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{?}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0}, \underset{\circ}{0},$
$\underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{0}, \underset{\odot}{0}.$

Şi în cazul acesta, reacţiunea a apărut din nou de mai multe ori, dispărînd în urmă. În decursul injecţiilor au dispărut şi simptomele suspecte, spre a se ivi din nou la injecţiunea a unsprezecea: la a douăzecea au dispărut cu totul. Ivirea simptomelor suspecte n-a fost asociată de nici un fel de reacţiune. În cele din urmă 10 injecţiuni, doza normală de 0,03 a fost augmentată la 1,2, fără ca să se fi ivit reacţiunea; reacţiunea locală însă a fost foarte mare în urma dozelor mari injectate, ceea ce probează din nou inferioritatea acestei reacţiuni faţă de cea termică.

VI. DESPRE REACŢIUNEA CAILOR CARE SUFERĂ DE ALTE BOALE ŞI NU DE MORVĂ

Se ştie că şi alţi cai bolnavi nu sînt cu totul insensibili faţă de injecţiunile de maleină; s-au publicat numeroase cazuri în care caii care suferă de buba mînzului, de emfizem etc., au prezentat reacţiuni ca şi caii morvoşi. Totodată însă autorii au accentuat asupra faptului că, în astfel de cazuri reacţiunea e deosebită, mai cu seamă nu poate fi tipică, tumefacţiunea locală e şi ea în astfel de împrejurări mai puţin caracteristică. Numai Schindelka aminteşte că la emfizem se observă reacţiuni care s-ar putea confunda cu reacţiunile morvei. Din cercetările făcute de comisiunea instituită pentru studiul maleinei şi rezumate de dl. Russi Ţveatcov, putem reproduce următoarele:

1) Cal cu hidrotorace şi cu temperatură subfebrilă. ↑ ?. La necropsie se constată o pleurezie cronică, însă la suprafaţa pulmonului noduli miliari duri şi în parte calcifiaţi.

2) Cal cu rinoree mucopurulentă, verzuie, fetidă. Cracmente şi respiraţiune amforică. În mai multe locuri, matitate. 0,0,0. Însămînţările şi experienţele făcute la animale au rămas negative. La necropsie se constată că mucoasa nazală e puţin injectată şi pigmentată; în cavi-

tatea pleurală sa-u găsit peste 20 litri de lichid limpede; pulmonul prezintă la stînga un focar hepatizat de mărimea unui cap de adult, cu o cavernă de mărimea pumnului umplută cu puroi fetid și cu peretele hemoragic; un mic focar asemănător la dreapta. Însămînțările au rămas negative.

3) Cal cu buba mînzului ⤉, ↑0, (?). Însămînțările n-au dezvoltat bacilii morvei, ci numai streptococi.

4)	Cal cu buba mînzului.	↑?,(?)	Streptococi.	Vindecare.
5)	"	↑?,(?)	"	"
6)	"	?,?	"	"
7)	"	⤉,0,↑(?),0.	"	"
8)	"	↑?^{F}, 0.	"	"
9)	"	?^{F},(?),0^F.	"	"
10)	"	⤉, ?^{F}.	"	"
11)	"	?	"	"
12)	"	⤉, ?^{F}.	"	"
13)	Cal cu anghină gravă și asfixie.	↑0	"	"
14)	Cal cu buba mînzului	⤉	"	"
15)	"	⤉	"	"
16)	"	(?)	"	"

17) Scurgere nazală mucopurulentă, fără miros fetid. La stînga o glandă fluctuentă. Cicatrice mici pe septul nazal.↓ ?. Calul a fost omorît și la necropsie se constată că în septul nazal nu se găsesc nici ulcerațiuni, nici noduli; noduli mici cretacei (fibro-calcari), care se enuclează ușor, se găsesc în pulmoni și în ficat; în glandele mărite de volum se găsesc focare purulente, în sinusuri, puroi.

18) Ușoară scurgere nazală seromucoasă și o glandă mică indoloră. Temperatura subfebrilă. Matitate considerabilă în regiunea cordului ↑?,↑(?),↑0,↑?,↑?,↑0,↑(?) La necropsie nu se găsesc noduli în căile respiratoare. Pericardită cu degenerarea mușchiului inimii, focare carnificate întinse în pulmoni. Însămînțările și experiențele făcute la animale au rămas negative.

19) Rinoree bilaterală seromucoasă verzuie foarte fetidă, glandă indoloră. ↑0, ↑0, ↑0, ↑0, ↑0. Numeroși polipi nazali; cîțiva noduli calcari fibroși de forma mărgăritarului, în ficat.

20) Cal cu emfizem. 0,(?)

21) " " " ↑(?), 0

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Precum vedem, n-am putut constata vreo reacţiune caracteristică în nici unul din aceste cazuri, în care era vorba de alte boale şi nu de morvă. Chiar după criteriile lui Nocard, nici unul din aceşti cai n-ar fi putut fi declarat morvos; nici caii cu emfizemul destul de înaintat n-au dat vreo reacţiune caracteristică. Cazurile acestea însă ne arată totodată, că trebuie să ne ţinem strict de unele criterii cînd voim să judecăm valoarea reacţiunii; nu ajunge nici creşterea considerabilă a temperaturii, nici vreo reacţiune mică locală, spre a putea pune diagnosticul morvei. Mai cu deosebire interesante sînt unele cazuri, în care a existat o scurgere nazală suspectă şi o tumefacţiune a ganglionilor, fără ca reacţiunea sau necropsia să fi indicat existenţa morvei. Ba, ici colea, s-au găsit şi noduli calcifiaţi în pulmoni şi în ficat, care în nici un caz nu sînt caracteristici pentru morvă. Aceste cazuri confirmă totodată justa deosebire între reacţiunea tipică adevărată sau mare şi tipul mic, sau între atipia mare şi cea mică, care e adevărat că se observă adesea în unele cazuri de morvă, dar care nu sînt destul de caracteristice.

Mai avem de notat că în nici unul din aceste cazuri nu s-a observat reacţiunea tipică mică, deşi nici aceasta nu este caracteristică pentru morvă. În numeroasele noastre experienţe am putut constata că reacţiunea tipică mică se observă cîteodată şi la caii sănătoşi.

VII. INFLUENŢA MALEINEI ASUPRA PROCESULUI MORVEI ŞI ASUPRA ORGANISMULUI CAILOR

Pînă acum ne-am ocupat cu reacţiunea maleinei ca mijloc de diagnostic al morvei. Însă din experienţele noastre numeroase reiese că maleina este în stare a influenţa într-o anumită direcţiune atît organismul cailor sănătoşi, cît şi al celor bolnavi. Pe noi ne interesează mai cu seamă întrebarea, dacă, şi întrucît, substanţa aceasta specifică ar putea fi întrebuinţată pentru combaterea morvei.

Am afirmat că maleina poate contribui la vindecarea boalei; alţii cred că s-ar putea imuniza caii împotriva răpciugii prin întrebuinţarea maleinei; Nocard, în fine, pretinde că prin inoculaţiunile repetate de maleină, organismul cailor s-ar putea face mai puţin sensibil faţă de efectele maleinei.

În ceea ce priveşte primul punct, am arătat în comunicările noastre anterioare că, în adevăr, reuşim a grăbi vindecarea unor cobai morvoşi sau cel puţin să atenuăm efectele bacililor morvei, atunci cînd întrebuinţăm doze crescînde de maleină. Putem de asemenea afirma că prin creşterea treptată a dozelor ce se injectează, obişnuim animalele a suporta doze mari, mortale, fără însă ca serul acestor animale să capete însemnate proprietăţi antitoxice. Animalele se pot de asemenea prepara în contra acţiunii bacililor morţi, însă fără a obţine un ser bactericid. S-a putut observa (A. Babeş) că la cai şi măgari, morva manifestă se vindecă după un interval de luni şi de ani, atunci cînd animalele au fost tratate în timpul acesta cu maleină în doze crescînde. Este adevărat că pînă la un punct oarecare, ne putem întreba dacă nu cumva animalele acestea s-ar fi vindecat şi fără întrebuinţarea maleinei, după ce în numeroase alte cazuri, precum am văzut, animalele morvoase încetează de a mai reacţiona periodic sau definitiv, fără ca această dispariţiune a reacţiunii să corespundă vindecării procesului morvos.

Dacă presupunem că fiecare cal care reacţionează e morvos şi vedem în urmă că mai toţi aceşti cai, după ce au căpătat mai multe injecţiuni de maleină, încetează de a mai reacţiona, nu ne putem sustrage impresiunii că maleina a putut contribui la vindecarea morvei latente. Dacă însă dimpotrivă, admitem că majoritatea cailor care reacţionează nu sînt morvoşi sau că au fost cel mult morvoşi înainte, trebuie ca dispariţiunea reacţiunii să fie interpretată în alt mod. Deoarece în numeroase cazuri am arătat că cea mai mare parte a cailor care reacţionează nu mai posedă în organismul lor material virulent, se înţelege că aici nu mai putem vorbi de vindecarea morvei.

Cu totul altfel stau lucrurile în cazurile în care caii care prezintă morva manifestă au fost trataţi un timp oarecare cu maleină. Trebuie să deosebim între injecţiunile făcute, [acele] cu doze obişnuite şi acele cu doze mai crescînde. Am putut constata influenţa dozelor crescînde asupra sensibilităţii organismului faţă de reacţiune şi asupra vindecării morvei. Cazurile numeroase notate mai sus ne arată, că, atunci cînd în cursul inoculaţiunilor se întrebuinţează o maleină mai *forte*, reacţiunea următoare e de obicei mai slabă sau nu apare de fel. Tot aşa am văzut că [acei] cai care au reacţionat mai multe luni de-a rîndul, atunci cînd li se injectează doze crescînde, încetează a mai reacţiona la doza obişnuită.

Prin urmare, nu mai încape îndoială că atunci cînd se injectează doze crescînde, se înlătură sensibilitatea animalelor faţă de toxină; ne întrebăm numai, cărei împrejurări se datoreşte acest fapt, mai cu seamă dacă atunci cînd încetează reacţiunea, se influenţează în bine procesul morvos. Lucrul acesta îl putem presupune *a priori*, deoarece maleina este un produs toxic al bacililor morvei; organismul care nu mai reacitonează atunci cînd se incorporează maleina, se înţelege că va fi rezistent şi faţă de produsul bacililor aflaţi chiar înăuntrul său. Cu toate acestea, bacilii morvei aflaţi în organism rămîn în viaţă, putînd din nou să devie activi, îndată ce rezistenţa dobîndită a organismului a slăbit puţin, ceea ce nu cere tocmai mult timp. Am văzut că se poate lua drept regulă, că animalele încetează de a mai reacţiona după ce li s-a făcut o serie de injecţiuni, pentru ca după cîteva săptămîni sau luni să devină din nou sensibile faţă de maleină. Această manifestaţiune se observă pînă şi la animalele cu morvă manifestă.

Această constatare se poate utiliza fără îndoială pentru terapia morvei, fără însă a nutri speranţe prea mari, deoarece am văzut că adesea caii morvoşi nu reacţionează sau încetează de a reacţiona şi cu toate acestea morva nu prezintă tendinţă de vindecare. În unele cazuri, morva manifestă s-a arătat pînă şi la animalele care n-au prezentat nici un simptom de morvă, şi aceasta după ce nu se mai producea nici o reacţiune în urma maleinizării. De aici rezultă că în procesul morvos se ivesc vătămări ale organismului care nu pot fi influenţate de injecţiunile cu maleină. E însă sigur că în cazurile în care morva prezintă un decurs lent sau latent şi în care bacilul morvei se manifestă probabil numai prin prepararea şi înmagazinarea unor substanţe solubile, procesul morvos poate fi influenţat în mod favorabil prin injecţiunile de maleină.

O a doua chestiune importantă e aceea relativă la specificitatea reacţiunii. Din momentul în care, cu toate că maleina provoacă o reacţiune caracteristică, nu găsim cu absolută siguranţă materialul morvos în organismul animalelor inoculate, urmează să ne întrebăm care poate fi valoarea reacţiunii datorită maleinei. Cred că nu greşesc cînd afirm, că şi în aceste cazuri a existat morva, dar că rămîn apoi în organismul animalelor numai produsele bacilului morvei care dau reacţiunea. E drept că s-a dovedit că aceste substanţe nu sînt reprezentate numai [de] maleină, căci caii injectaţi prealabil cu maleină au reacţionat şi în urma injecţiunilor ulterioare. Pe de altă parte s-a constatat din cercetările lui Semmer, Nocard şi ale noastre, că organismul prezintă o reacţiune puternică faţă de maleină, cîteva ore sau zile în urma infecţiunii cu bacilii morvei. Faţă cu această constatare, putem admite instrucţiunile belgiene care afirmă că într-un grajd infectat, numai cîteva săptămîni după infectare, caii ar reacţiona la maleină. Chiar dacă reacţiunea nu e datorită bacililor morvei, totuşi nu încape îndoială că e necesar ca organismul să fie influenţat dinainte prin acești bacili spre a da la urmă reacțiunea aceasta. Faptul însă că reacțiunea nu s-a observat la mulți cai morvoși, ne arată că nu bacilii singuri, ci anume produse ale schimbului nutritiv al organismului influențat de bacili sînt motivul principal în ivirea reacțiunii.

De altfel ne-am putea îndoi, dacă reacțiunea maleinei prezintă vreo specificitate oarecare, așa cum o face Schütz și încă cîțiva alți autori germani. În fața acestei atitudini trebuie să admitem că, precum am văzut în expunerile de mai sus, caii morvoși — cu mici excepțiuni care se pot explica în mod rațional — prezintă totdeauna reacțiunea, pe cînd caii sănătoși, fără noduli suspecți, de obicei nu reacționează. Dacă însă se procedează în modul cum a procedat Schütz, anume, măsurînd temperatura numai o zi sau o zi și jumătate, mulțumindu-se cu o ascensiune termică de 1—1°,5 și neglijînd cu totul reacțiunea locală, atunci e firesc să obținem rezultate care nu se pot utiliza în nici un fel. Același lucru se întîmplă atunci cînd nu îngrijim ca animalele, înainte de a fi morvinizate, să nu fie expuse oboselii, intemperiilor și insuficienței alimentare.

Specificitatea reacțiunii consistă tocmai în complexitatea caracterelor indicate mai sus și ar fi greșit, de pildă, a admite că numai reacțiunea locală ar fi specifică, deoarece am arătat într-o serie de cazuri, că dozele mari, de 10—20 ori mai mari decît doza obișnuită, injectate unor cai sănătoși, nu provoacă de obicei nici o ascensiune termică tipică, dar pricinuiesc o tumefacțiune locală foarte considerabilă. Tumefacțiunea locală singură nu poate fi caracteristică și dintr-un alt punct de vedere; ea poate fi datorită unor impurități accidentale ale maleinei sau ale seringii.

Din aceste motive ar trebui ca toate lucrările publicate pînă acum asupra maleinei să fie supuse unui control sever științific. Interpretațiunea reacțiunii nu trebuie să se facă în mod schematic, deoarece tocmai lipsa controlului, precum și schematizarea, au fost cauza rezultatelor greșit comentate ale lui Nocard. Totdeauna reacțiunea maleinei trebuie ea însăși controlată printr-o a doua reacțiune de maleină; de-abia în urmă, ne putem pronunța asupra diagnosticului. Dacă Nocard ar fi făcut acest control, el n-ar fi afirmat că o injecțiune ar influența pe cealaltă; cercetările noastre numeroase au arătat că acest lucru nu se întîmplă, atunci cînd de la o injecțiune pînă la cealaltă trece un interval de cel puțin 8 zile. Și tot controlul l-ar fi împiedicat pe Nocard de a afirma că, în cazurile în care nu se mai ivește reacțiunea, morva este vindecată. Credința aceasta este absolut greșită.

Cum putem însă explica dispariţiunea reacţiunii? Precum am amintit mai sus, cercetările noastre ne arată că manifestaţiunea aceasta nu indică dispariţiunea procesului morvos, ci producerea unei stări în care nu se mai formează substanţele de prezenţa cărora e legată ivirea reacţiunii. Substanţele acestea nu se mai formează în cazurile în care morva e vindecată, ca şi în acele cazuri în care bacilul a ajuns la o oprire în activitatea sa — un stadiu care, fără îndoială, ne face să bănuim sfîrşitul său apropiat. Atunci cînd prin injecţiuni crescînde de maleină grăbim sosirea acestui moment de oprire în funcţionarea bacilului, aceste injecţiuni ne arată neapărat că prin acest procedeu grăbim şi vindecarea cailor. Opiniunea mea este deci, că inocularea cu doze crescînde de maleină, pînă ce doza obişnuită nu mai dă reacţiunea, formează tratamentul cel mai raţional al cailor suspecţi de morvă cu reacţiunea tipică; el se poate face într-un interval de 1—2 luni. Însă dispariţiunea reacţiunii, obţinută pe această cale, nu ne indică vindecarea definitivă, deoarece în unele cazuri reacţiunea, după un timp oarecare, a apărut din nou.

În general trebuie să admitem că la cai există o *morvă cronică latentă cu un curs periodic*, deoarece de regulă, caii care au fost maleinizaţi mai mulţi ani de-a rîndul încetează de a reacţiona în mod periodic şi devin adesea tot mereu din nou sensibili faţă de maleină.

Cercetările noastre au dovedit că inoculaţiunile repetate cu dozele obişnuite de maleină nu dau animalelor nici un grad de *imunitate;* observaţiunile făcute asupra unui număr de 17 cai care n-au prezentat nici un simptom de morvă şi care au fost injectaţi cu maleină, întăresc această afirmaţiune a noastră, deoarece după un timp oarecare, mai lung sau mai scurt, animalele au devenit morvoase, din care cauză au şi murit; cei 11 dintîi încetaseră de a mai prezenta reacţiunea, pe cînd cei 6 din urmă au tot reacţionat pînă la urmă.

Injecţiuni făcute în 6 luni:	1) *, *, *.	Morva manifestă apare după $1^{1}/_{2}$ luni
	2) $\underset{\circ}{*}$, ↑$\underset{\bullet}{?}$, ↑$\underset{\circ}{*}$, ↑$\underset{\bullet}{?}$.	,, ,, ,,
	3) ↑$\underset{\circ}{+}$, ↑$\underset{\circ}{0}$, ↑$\underset{\circ}{+}$, ↑$\underset{\circ}{0}$.	,, 1 lună
	4) ?, +, ?.	,, ,, ,,
	5) *, ↑?, +.	,, ,, ,,
,, 3 ,,	6) *, ↑?, ↑+.	,, ,, ,,
	7) *, ?.	,, 4 luni
	8) *, 0, 0.	,, 2 ,,
	9) $\underset{\circ}{*}$, $\underset{\circ}{*}$, ↑?.	,, 3 ,,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Injecţiuni făcute	10) $\underset{\circ}{*}$, ↑$\underset{\circ}{*}$, ↑0.	Morva manifestă	apare după
		,,	1 lună
în 11 luni	11) ?, 0, 0, ↑?, ↑0, $*$, 0.	,,	1 ,,
	12) $*$, $*$, $*$, $*$, ↑$*$, ↑?.	,,	$1^1/_2$ luni
,, 3 ,,	13) +, $*$, ↑?.	,,	3 ,,
	14) $\underset{\circ}{*}$, ↑$\underset{\circ}{*}$, ↑$\underset{\circ}{*}$.	,,	$1^1/_2$,,
,, 7 ,,	15) 0, +, +, $*$, $*$.	,,	1 lună
,, 9 ,,	16) $*$, $*$, $*$, $*$, $*$.	,,	1 ,,
,, 6 ,,	17) ?, ?, +, (?), 0, $*$.	,,	2 luni

Partea cea mai grea a chestiunii asupra specificităţii reacţiunii maleinei e aceea care se referă la natura nodulilor găsiţi la caii care au reacţionat. În această privinţă nu se pot întrebuinţa experienţele lui Schütz, deoarece am văzut că autorul acesta nu procedează în aşa mod spre a obţine o reacţiune tipică şi deci nu poate afirma că un cal care reacţionează în mod tipic prezintă noduli morvoşi sau noduli nemorvoşi. Nu putem vorbi de o reacţiune numai pe baza temperaturii de peste 40°, pe care o prezintă unii cai. Atunci cînd ascensiunea termică nu apare şi în ziua următoare, e semn că avem o reacţiune atipică, care nu pledează nici pentru, nici contra diagnosticului de morvă. Prin stabilirea reacţiunii tipice, cred că în multe cazuri de morvă, comisiunea noastră a indicat în mod precis marginile specificităţii reacţiunii datorite maleinei. Dacă însă Schütz n-a obţinut reacţiunea tipică, atunci nici examenul nodulilor nu este în stare să ne lămurească asupra valorii reacţiunii maleinei. Numai în al doilea rînd vine obiecţiunea care o facem încercărilor lui Schütz, anume că de obicei autorul acesta n-a examinat virulenţa acestor noduli. Din această pricină nu vom ţine seamă de opiniunea lui Schütz asupra nodulilor şi ne vom mulţumi numai cu constatările lui Nocard şi ale noastre.

Nocard şi noi înşine am constatat că, în cazurile de infecţiune morvoasă, de cele mai multe ori pulmonii şi ficatul sînt plini de noduli pe cînd numai la un procent mic de cai sănătoşi se găsesc noduli puţin [numeroşi]. Este deci mai presus de orice îndoială că cea mai mare parte a acestor noduli este de origine morvoasă. Şi deoarece am constatat că, la animale morvoase, nodulii se calcifiază cu timpul, aşa că la animalele vindecate se găsesc noduli calcifiaţi în număr mare, se înţelege că nu putem afirma că nodulii morvoşi nu se calcifiază şi că cei calcifiaţi nu sînt de origine morvoasă. Însă mai avem şi un alt fapt pozitiv, care dovedeşte contrariul, deoarece putem urmări

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

toate etajele de tranziţie a nodulilor cazeoşi, în cazeo-calcari şi în cretacei, pe lîngă faptul ca mulţi noduli calcari mai posedă în interiorul lor material virulent. Desigur admit şi eu că mulţi noduli calcari nu sînt de natură morvoasă, precum au dovedit cercetările lui Schütz şi Olt.

Cercetările noastre au arătat că raportul dintre noduli şi reacţiunea maleinei se prezintă în modul următor: atunci cînd reacţiunea tipică completă se observă la caii care par a fi sănătoşi, ea corespunde unei morve ascunse a căilor aeriene superioare sau prezenţei unor noduli de origine morvoasă. În cazul dintîi avem de obicei temperatura subfebrilă. În toate aceste cazuri, reacţiunea tipică poate să alterneze cu una atipică, însă numai reacţiunea tipică e caracteristică pentru morvă. Cîteodată tumefacţiunea locală este neînsemnată, ceea ce însă nu poate fi utilizat împotriva diagnosticului morvei; de obicei injecţiunea de control dă o reacţiune locală mai mare, în genere reacţiunea însăşi variază după individ. La toţi caii care reacţionează în mod tipic se găsesc ori ulceraţiuni morvoase ascunse sau de obicei numeroşi noduli în pulmoni şi ficat. Se poate ca unii din aceşti noduli să nu fie de natură morvoasă; unii vor fi calcifiaţi şi cu totul inactivi, însă pe lîngă aceştia se găsesc totdeauna noduli, care conţin un ţesut viu, noduli care nu prezintă totdeauna caracterele histologice ale nodulilor morvoşi, despre care însă nu se poate afirma că originea lor ar fi datorită unei alte cauze şi nu morvei. Natura morvoasă a acestor cazuri, în [proporţie de] 20%, a putut fi dovedită atît prin însămînţări cît şi prin experienţe pe animale. În cazurile în care, cu toate că s-a făcut un examen minuţios, natura morvoasă a nodulilor n-a putut fi stabilită, putem presupune că nodulii nu conţin material virulent, adică bacili vii, însă conţin substanţe care, fiind datorite bacililor morvei, provoacă reacţiunea.

VIII. CONCLUZIUNI

Din cercetările noastre numeroase reiese că:

1) Substanţele mai mult sau mai puţin toxice, extrase din culturile de morvă după procedeul preparării tuberculinei, provoacă o reacţiune specifică la animalele afectate de morvă. Dintr-un număr de peste 7000 de cai, au reacţionat mai bine de 90% din caii cu morvă manifestă şi mai bine de 30% din caii care au venit în atingere cu caii morvoşi şi numai 1—2% din caii aflaţi în grajduri necontaminate.

2) Acțiunea specifică se manifestă numai atunci cînd, în anumite condițiuni, se injectează anumite cantități din această substanță. Numai un anumit traseu termic — ascensiunea bruscă a temperaturii, 6—8 ceasuri după injecțiune cel puțin cu 2° și peste 40° și reapariţiunea acestui fenomen în ziua următoare — asociat cu o reacțiune locală pronunțată, se pot considera drept reacțiune caracteristică. Faptul că la injecțiunile repetate, tipul acesta alternează cu atipii, ba rareori [chiar] cu absența totală a reacțiunii, nu scade valoarea acesteia. Reacțiunea va deveni și mai sigură, repetîndu-se după o a doua injecțiune făcută 8—14 zile după cea dintîi.

3) Atunci cînd de la o injecțiune pînă la cealaltă a trecut un interval oarecare — de vreo 8 zile — temperatura subfebrilă premergătoare sau reacțiunile anterioare, nu întunecă rezultatele injecțiunilor ulterioare. Nu în toate cazurile încetarea reacțiunii însemnează vindecarea morvei, deoarece reacțiunea apare din nou sau morva devine manifestă după dispariţiunea reacțiunii. În orice caz însă, încetarea reacțiunii ne arată o tendință spre vindecare; această tendință se poate accelera în mod considerabil prin injecțiuni sistematice de maleină în doze crescînde.

4) La caii care prezintă reacțiunea tipică, găsim sau morva manifestă sau morva ascunsă a căilor aeriene superioare, sau în fine noduli în pulmoni și ficat. Numai în cazurile în care animalele prezintă febră sau au fost lăsate fără hrană, și numai foarte rar în alte împrejurări, reacțiunea nu se observă chiar atunci cînd animalele suferă de morvă.

5) Din cercetările noastre rezultă că nodulii aceștia, în cea mai mare parte, își au originea în bacilii care pătrund în căile respiratoare; secrețiunea morvoasă perforează bronhiile cele mai mici, provocînd astfel formarea unui nodul miliar sau mai mare. Numai în rîndul al doilea, avem de-a face cu infecțiunea venită prin tractusul intestinal; în cazul acesta din urmă, leziunile mai pronunțate rezidă mai cu seamă în ganglionii limfatici și în organele vecine cu acest aparat. Vedem dar, că cei mai mulți noduli miliari sînt de natură bronhică. Acești noduli mici se pot calcifia. Mai cu seamă nodulii care s-ar putea denumi parenchimatoși, capătă adesea o dimensiune mai mare, prin faptul că din ce în ce afectează grupuri noi de alveole. Adesea avem a face cu focare mici necircumscrise sau cu infarcte. La examenul histologic se constată la nodulii recenți alterațiuni particulare celulare și nucleare, mai cu seamă grămezi de leucocite polinucleare cu nucleii fragmentați în formă de rozete sau

de filamente cromatice — în raport cu prezenţa microbului care dispare repede — cu protoplasma vacuolizată, [cu] formaţiunea unor mase particulare vitroase şi hemoragii în jurul nodulilor. Mai cu seamă la periferia nodulilor proliferează elemente fixe, proliferaţiune vasculară, epitelii alveolare, formînd celule gigante — putînd fi privite ca încercări de regenerare ale alveolelor — şi vase noi. Nodulii pot deveni calcifiaţi, cu încetul dispar numeroasele fragmentaţiuni nucleare şi la periferie se formează un ţesut dur, calos. Noduli foarte vechi, de obicei fibroşi sau calcifiaţi, de origine morvoasă, adesea nu ne permit a cunoaşte originea lor şi se găsesc de multe ori şi la caii care nu mai reacţionează. Caii care reacţionează prezintă adesea noduli care, în centrul lor, conţin numai un material de consistenţa tencuielii; numai pereţii sînt formaţi de un ţesut viu, proliferat, în care însă bacilii morvei nu se pot constata nici prin examenul microscopic nici prin însămînţări sau prin experienţe făcute pe animale. Tot aşa de puţin se găsesc la aceşti noduli alţi paraziţi sau semne că n-ar fi de origine morvoasă.

6) În afară de nodulii de origine morvoasă, se găsesc cîteodată noduli formaţi de alţi microbi, de paraziţi animali, de trombusuri, embolii, etc., atît la animale sănătoase cît şi la cele morvoase, care de obicei se pot însă deosebi uşor de nodulii morvoşi sau suspecţi de morvă. N-am putut constata caracterul acestor noduli descrişi de Schütz, care afirmă că nodulii verminoşi ar conţine totdeauna celule acidofile.

7) Următoarele date pot servi ca bază procedeului nostru pentru combaterea morvei: într-un grajd contaminat se găsesc, pe lîngă 1—2 cai cu morva manifestă, tot atîţia numai cu simptome suspecte de morvă [şi] 20—30% cai care par sănătoşi, dar care prezintă reacţiunea tipică. Tot aşa, reacţionează mai bine de 90% din animalele care sînt numai suspecte. Din caii care au reacţionat, vreo 5—10% prezintă leziuni ascunse, dar deschise în căile aeriene superioare, pe cînd mai bine de 90% au leziuni latente, care nu comunică cu mediul extern. 20—30% din caii care par sănătoşi mai prezintă reacţiuni mici tipice sau atipice, care de-abia după injecţiuni repetate devin tipice sau dispar cu totul, permiţînd astfel clasarea lor. La 5% din caii cu reacţiune, cu timpul apare morva manifestă, pe cînd mai bine de 90% nu devin manifest morvoşi. La mai bine de 80% din caii care au reacţionat, sensibilitatea reacţiunii dispare după vreo 2—3 luni şi numai rar, cam la vreo 0,2%, apare morva la caii care au încetat de a reacţiona. Dimpotrivă, caii care au reacţionat mai mult timp de-a

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA I

Fig. 1. — Cal care n-a prezentat nici o reacţiune în urma maleinizării şi care a murit după ce i se injectaseră doze mari de ser antidifteric. Secţiune din ficat degenerat, tratată cu alcool şi safranină şi mărită de 100 ori.

cn, necroză centrală a lobului hepatic; *N*, nodul înconjurat de o zonă (*gr*) de ţesut de granulaţiune. Înăuntrul capsulei fibroase se observă o masă centrală (*c*), în parte calcifiată, cu semnele structurii unui nematod, care probabil că se întinde în formă de spirală în toţi trei nodulii.

Fig. 2. — Pulmonul e străbătut de noduli confluenţi şi de infiltraţiuni. (Cal care a prezentat mereu reacţiuni în urma maleinizării şi care, fiind omorît, n-a lăsat să se găsească în organele sale virus morvos viu; în schimb s-au găsit ulceraţiuni nazale mai vechi şi în pulmoni numeroşi noduli translucizi cu centrul de consistenţa tencuielii, precum şi infiltraţiuni). Hematoxilină-eozină. Mărit de 100 de ori.

I. Nodul translucid cu centrul necrozat (*n*) care se calcifiază (*N*); *sc*, zonă sclerozată; *P*, zonă de proliferaţiune bogată în celule; *ha*, zonă hemoragică şi hiperemică.
II. Nodul subpleural cu centrul calcifiat (*N*); *n*, zonă necrozată; *sc*, zonă sclerozată; *z*, zonă bogată în celule; *hi*, zonă hiperemică; *sr*, scleroză vasculară; *i*, infiltraţiune bogată în celule; *i'*, scleroză interstiţială; *a*, alveole dilatate; *a'*, alveole umplute cu o masă albuminoasă granuloasă; *B*, bronhie cu dop mucos în mijlocul şi în jurul epiteliilor; *p*, proliferaţiune peribronhială.

PLANŞA II

Fig. 3. — Noduli miliari la un cal care a prezentat simptomele morvei, reacţiunea tipică, şi la necropsie numeroşi noduli miliari în pulmoni. Însămînţările şi experienţele făcute la animale au dat rezultate pozitive. Hematoxilină-eozină. Mărire mică.

C, centrul nodulului format dintr-un dop de puroi care a dilatat bronchia mică (*B'*) pe care a şi perforat-o; *a*, structura alveolară a nodulului, în parte cu epitelii alveolare proliferate şi cu celule gigante (*G*); *f*, noduli foliculari; *v*, vase dilatate; *Z*, zona externă bogată în celule; *ha*, zonă hemoragică; *h*, ţesut cu degenerare vitroasă în zona hemoragică; *a*, alveole; *B*, bronhie înconjurată de ţesut proliferat (*p*).

Fig. 4. — Bronhie perforată de un dop de puroi, din acelaşi caz. Mărirea mai mare. (Bacilii sînt reproduşi după o preparaţiune colorată cu albastru de metilen şi tanin).

Dopul de puroi e format de nuclei ovali palizi, de nuclei leucocitari degeneraţi în formă de coacăză (*c*), de mase granulate şi puţini bacili (*b*). Se mai găsesc aci, cîteodată, mase palide omogene îndoite (*f*), care probabil că ar putea fi interpretate ca fragmentele unor viermi, pe cînd formarea nodulilor desigur că a pornit din dopul de puroi, de natură morvoasă.

Epiteliul bronhial (*E*) mai prezintă la început un strat ciliar, e străbătut de celule în formă de coacăză, apoi scade, se descuamează (*E'*) şi în fine dispare, pe cînd dopul de puroi, care a mai crescut, se amestecă în mod intim cu ţesutul peribronhic proliferat (*ph*), cu care ocaziune apar hemoragii (*ha*) şi proliferarea peretelui vascular(*v*). Epiteliile alveolelor vecine proliferează (cariochinează) (*pu*) şi înăuntrul lor apar celule gigante, care adesea conţin nuclei leucocitari fragmentaţi sau degeneraţi în formă de fibre; [*a*, epitelii alveolare; *G*, celulă gigantă].

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 1

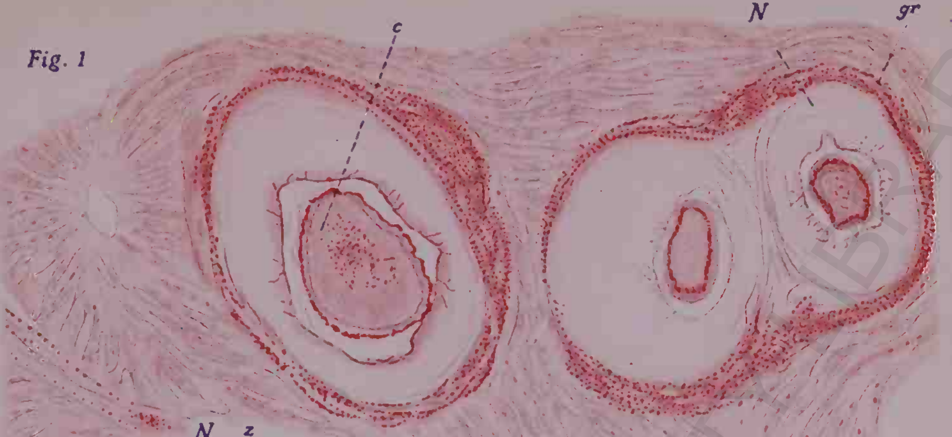
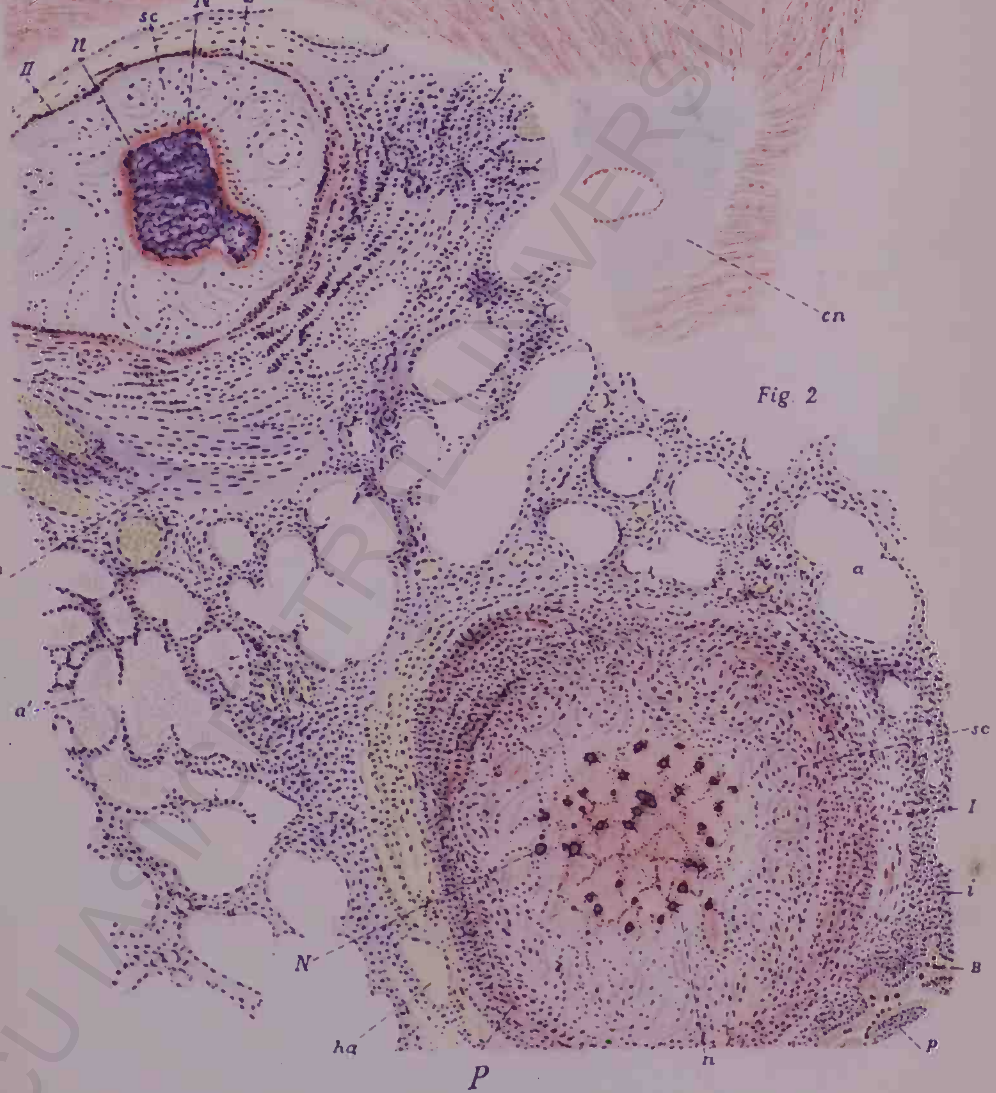


Fig. 2


sc
N
z
n
II
i
hi
sv
a'
a
sc
I
i
B
p
n
P
ha
N

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. "M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 3

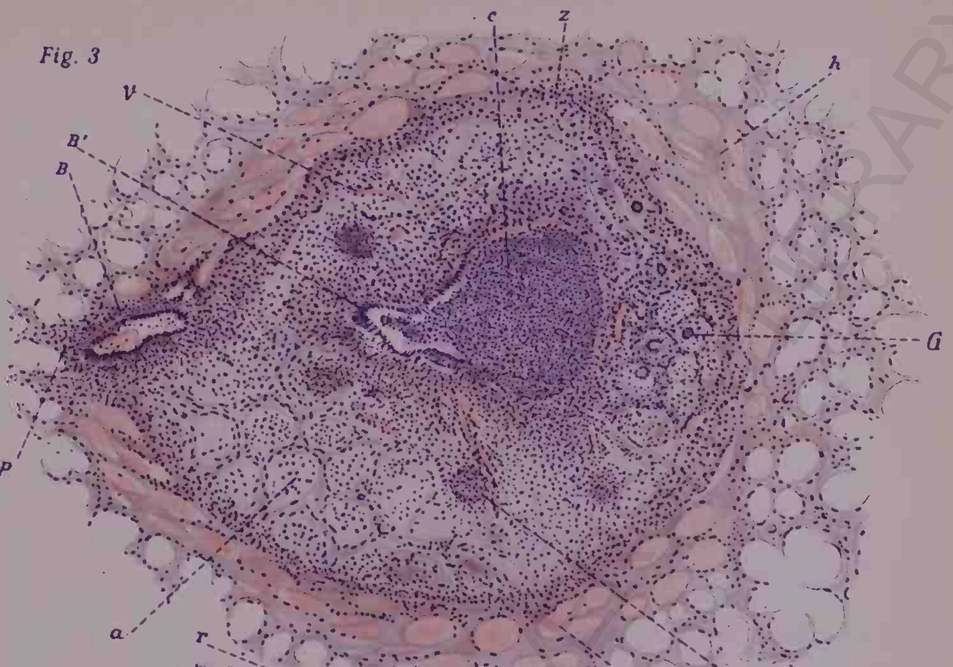
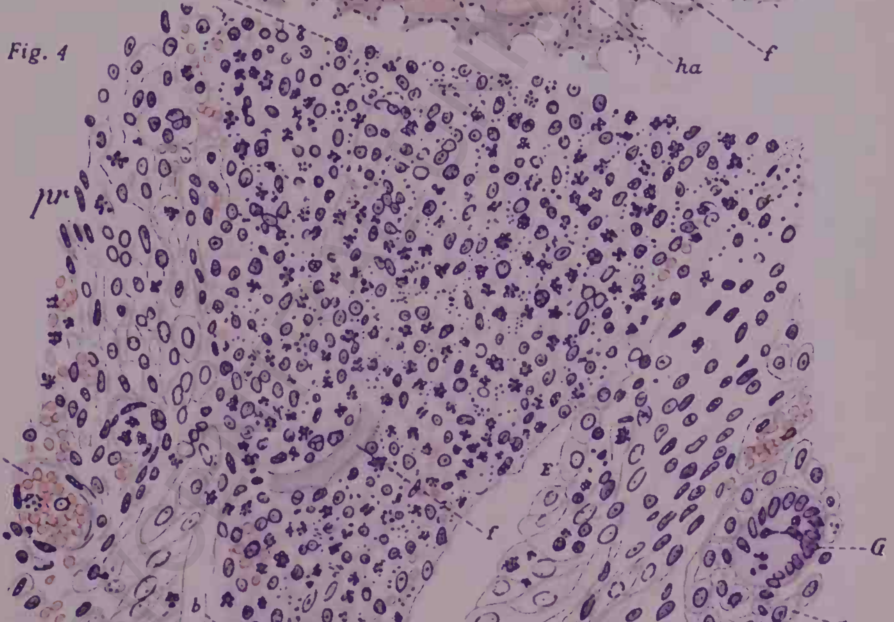

c
z
h
V
B'
B
G
C
P
a
r
ha
f

Fig. 4


pr
v
ha
b
E
f
G
a
e
e
E
pa

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BIBL. M. EMINESCU IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

rîndul, se îmbolnăvesc de morvă în [proporţie de] vreo 10%. În această privinţă trimitem la numeroasele indicaţiuni statistice din această lucrare, care deşi nu pot fi utilizate în mod direct, totuşi sînt importante cînd se referă la rezultatul ce se poate obţine.

8) Pentru combaterea morvei putem recomanda următorul procedeu bazat pe cercetările noastre: nimicirea cailor cu morvă manifestă; două maleinizări succesive pentru stabilirea diagnosticului; separaţiunea cailor care au prezentat cel puţin o reacţiune şi plasarea lor într-un grajd bine dezinfectat; scoaterea din aceste grajduri şi punerea în libertate a cailor care n-au reacţionat sau care au reacţionat în mod atipic; nimicirea cailor care au prezentat vreun simptom suspect şi reacţiunea tipică; găleţi, ustensile şi îngrijiri individuale pentru caii care au reacţionat şi care, numai luîndu-se anumite măsuri de apărare, se pot întrebuinţa la lucru; maleinizarea sistematică a cailor cu doze crescînde în interval de o lună; după două luni se va face a doua maleinizare cu doza obişnuită; caii care prezintă reacţiunea tipică la a doua maleinizare vor fi omorîţi, iar atunci cînd sînt prea numeroşi sau valoroşi, vor fi supuşi din nou tratamentului, supraveghind reacţiunea; dacă continuă a reacţiona, caii vor fi omorîţi; caii de mare valoare se pot trata astfel mai mult timp, deoarece în cele mai multe cazuri nu prezintă leziuni morvoase deschise şi pot cu atît mai mult să rămîie în observaţiune fără a prezenta mari pericole de contaminare, cu cît s-a constatat că, în [proporţie de] vreo 80%, caii care au reacţionat şi au fost omorîţi nu mai prezentau material infecţios în organele lor.

LITERATURA

1. A. Babeş, *Note sur une substance isolée des cultures du bacille de la Morve*, Arch. de med. exp. et d'Anat. Pathol., 1892.
2. A. Babeş, *De la Morvine*, La Roumanie Médicale, 1894, t. II, p. 1.
3. A. Babeş şi A. Motoc, *Substanţele chimice produse de bacilul Morvei*, Anal. Inst. de Patol. şi de Bacteriol. din Bucureşti, 1892, II.
4. V. Babeş, *Observations sur la Morve*, Arch. de méd. exp. et d'Anat. Pathol., 1891, t. III, p. 619.
5. V. Babeş, *Asupra Morvei sau Răpciugii larvate sau latente*, Analele Academiei Romîne, 1894, XVII.
6. V. Babeş, *De la Morve larvée et latente*, Semaine médicale, 1894, p. 373.
7. V. Babeş u. N. Kalindero, *Zwei Fälle von mehrere Wochen lang andauernder Allgemeinreaction bei Leprösen nach einmaliger Einspritzung von 0,8 mg Tuberculin, nebst Bemerkungen über die Wirkungen des Tuberculins*, Dtsch. med. Wschr., 1891, p. 509.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

8. V. **Babeş**, P. **Riegler** şi C. **Podaşca**, *Cercetări asupra acţiunii bacililor Morvei şi încercări de seroterapia Morvei*, Anal. Inst. de Patol. şi de Bacteriol. din Bucureşti, 1898, t. VI, p. 211.
9. V. **Babeş** şi C. **Starcovici**, *Diagnosticul Morvei*, Anal. Inst. de Patol. şi de Bacteriol. din Bucureşti, 1889, t. I, p. 305.
10. **Bromberg**, *Lucrări din Institutul veterinar din Harkow*, 1891, p. 619 (ruseşte).
11. **Foth**, *Ueber Mallein. Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Malleins*, Ztschr. f. Veterinärkunde, 1896, t. IV, p. 113 şi 435.
12. **Helman** C. I., *Despre metodele clinice-experimentale pentru diagnosticul morvei*, Mesagerul societăţii veterinare, 1891 (ruseşte).
13. **Ionescu Ion** N., *Cercetări experimentale asupra cauzei insucceselor maleinei sau morvinei în diagnosticul răpciugii*, Bucureşti, 1900.
14. **Kalning** O., *Diagnosticul Morvei*, Archiva ştiinţelor veterinare, 1891, I (ruseşte).
15. **Kresling**, *Sur la préparation et la composition de la Malléine*, Archives des Sciences biologiques, publiées par l'Inst. Impér. de méd. expér. à St. Pétersbourg, 1892, t. I. p. 711.
16. **Locusteanu** A. I., **Furtună** I. St. et **Starcovici** C., *De l'emploi de la Malléine et spécialement de la Morvine A. Babeş en Roumanie*, în Comptes-rendus du VI Congrès International de Mèdecine Vétérinaire, Berna, septembrie 1895, p. 219.
17. **Motoc Achil** M., *Contribuţiuni la studiul chimico-biologic şi experimental asupra produselor microbiene solubile, patogene şi vaccinale ale morvei şi turbării*, Bucureşti, 1891.
18. **Nocard**, *La prophylaxie de la Morve*, în Comptes-rendus du XII Congrès International de Médecine, Moscova, august 1897, vol. VII, p. 232.
19. **Pearson**, *Ueber die Wirkung des Malleins*, Ztschr. f. Veterinärkunde, 1891, şi Journ. of comp. med. a. veter. Arch., 1892.
20. **Podaşca** F., *Cercetări asupra bacililor morţi ai Morvei şi încercări de seroterapia Morvei*, Bucureşti, 1897.
21. **Preusse**, *Versuche mit Rotzlymphe*, Berliner thierärztl. Wschr., 1891.
22. **Riegler** P., *Cercetări bacteriologice în diagnoza Morvei*, Bucureşti, 1893.
23. **Roux** et **Chamberland**, *Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles*, Annal. de l'Inst. Pasteur, t. I.
24. **Schindelka**, Ztschr. f. wissenschaft. österr. Veterinärkunde, 1894.
25. **Schweinitz** E. A. a. **Kilborne** L. F., *The use of mallein for the diagnosis of glanders in horses, and experiments with an albumose, extracted from cultures of Bacillus malleus*, Americ. Vet., Rev., t. XVI, p. 439, şi Journ. of comp. med. and veter. Arch., 1892, p. 643.
26. **Schütz**, *Zur Lehre vom Rotze, Malleïnversuche*, Arch. f. wiss. Thierheilkunde, 1898.
27. **Semmer** E. et **Vladimirov** A., *Sur la valeur diagnostique des infection de Malléine*, Archives des Sciences biologiques, publ. par l'Inst. Impér. de méd. expér. à St. Pétersbourg, 1892, I, p. 745.
28. **Tveatcov Russi**, *Maleina şi morvina în cazuri de răpciugă*, Bucureşti, 1895.

DESPRE EPIDEMIILE ASOCIATE

Noţiunile noastre mai precise asupra epidemiilor sînt datorite bacteriologiei, care a distrus ideile asupra spontaneităţii epidemiilor şi a arătat că împărţirea veche a epidemiilor şi a cauzelor lor nu era întemeiată.

La începutul erei bacteriologice autorii credeau că este destul a găsi un anume microb în fiecare epidemie, pentru a explica epidemia şi pentru a o combate.

Chiar şi pînă în ziua de astăzi, această idee asupra epidemiilor este cea dominantă, tocmai precum era dominantă mult timp ideea că fiecare boală infecţioasă s-ar putea explica prin microbul său special.

Însă, precum deja în anul 1888 am arătat că multe boale infecţioase sînt datorite asociaţiunilor microbiene şi că boale infecţioase, chiar din cele mai caracteristice şi specifice, recunosc ca factori importanţi în dezvoltarea lor asociaţiunile microbiene, tot astfel am constatat de mult, anume din anul 1894, că nu toate epidemiile sînt specifice, adică nu sînt întotdeauna cauzate de microbi care în orice împrejurare produc aceeaşi boală, ci că de multe ori avem a face cu epidemii produse de microbi banali, adică de aceia care se găsesc în jurul nostru, producînd sau asociind cînd una cînd altă boală.

Aceşti microbi patogeni, banali însă, au de obicei trebuinţă de o pregătire particulară a individului, de o rană sau de o boală anterioară.

I

In genere cunoştinţele asupra naturii intime a epidemiilor şi a cauzelor lor sînt încă prea puţin precise. Într-adevăr ne-am obişnuit să privim epidemiile ca nişte entităţi specifice, avînd fiecare microbul său particular, atît acele care ating pe individul sănătos, cît şi acele care se ivesc în spitale, precum epidemiile de erizipel, de gangrenă gazoasă, etc. Cu toate acestea, încă din 1895, unul din noi [1]) atrase atenţiunea Congresului francez de medicină din Bordeaux, asupra epidemiilor spitaliceşti cu mortalitate foarte mare, ale căror agenţi patogeni n-au nici o specificitate, cum sînt de exemplu microbii banali ai supuraţiunii, dar care au căpătat temporar o exaltaţiune a virulenţei lor. Ele lovesc indivizi deja bolnavi de o boală oarecare infecţioasă sau caşectizantă; pe acest teren astfel pregătit, se instalează stafilococul auriu, streptococul, un microb saprogen, singur sau asociat; uneori aceste epidemii se ivesc într-un mod periodic, în anumite anotimpuri. Noi am propus ca aceste epidemii să fie grupate sub numele de *epidemii spitaliceşti de complicaţiune a boalelor.*

În aceste cazuri avem a face în definitiv cu o boală care devine epidemică prin asociaţiunea sa cu o infecţiune secundară, pe cînd nici afecţiunea primitivă nici infecţiunea ulterioară, considerate izolat, n-au caracterul epidemic.

Încă de mult, unul din noi a observat şi descris epidemii streptococice avînd caracterul septicemiilor hemoragice şi care se iveau cele mai adeseori în urma boalelor exantematice, precum este scarlatina; streptococul, a cărui prezenţă este aproape constantă la scarlatinoşi, capătă o virulenţă exagerată şi specială, pe care o manifestează prin tendinţa la hemoragii şi prin creşterea mortalităţii.

Cît priveşte factorii acestei exaltaţiuni a nocivităţii germenilor banali, ei sînt multipli şi rău determinaţi; totuşi e posibil uneori de a pune în evidenţă scăderea puterii de rezistenţă a unui întreg grup de indivizi, [care] puşi în unele condiţiuni nefavorabile, devin pradă epidemiei. Astfel în epidemia de scorbut descrisă de unul dintre noi în 1893, era vorba de soldaţi expuşi la intemperiile unei ierni grele; streptococii, locuitori obişnuiţi ai gurii, provocară primele simptome morbide şi prepararā calea unui bacil fuziform, care a cotropit gingiile şi a produs hemoragii printr-o iritaţiune neoformativă a pereţilor vaselor [2]).

II

Am crezut necesar de a reaminti aceste cîteva noţiuni, deşi faptele pe care le vom studia astăzi sînt de natură cu totul diferită; aici nu mai e vorba, într-adevăr, de două infecţiuni neepidemice — din care ce-l puţin una banală — care prin asociaţiunea lor să realizeze tipul epidemic, ci de cazuri în care pe o infecţiune primitivă ascunsă sau pe o cauză necunoscută, se grefează una sau mai multe alte boale infecţioase *specifice* şi *epidemice*; ne propunem de a numi astfel de combinaţiuni morbide, *epidemii asociate*.

---

[1]) Vezi *Note* (N. R.).

[2]) Nu se cunoştea la acea dată vitamina C şi rolul ei în patogenia scorbutului (N. R.).

Astfel, adeseori o epidemie de influenţă sau de pneumonie se iveşte ca o complicaţiune a unei epidemii deja existente; în acest caz, boala a doua poate ascunde mai mult sau mai puţin complet fizionomia clinică a boalei primitive. Astfel ni se pare că se petrec lucrurile mai ales cu influenţa, aşa încît în multe epidemii zise de influenţă, în care mortalitatea este mare, ne întrebăm dacă infecţiunea prin microbul lui Pfeiffer, de obicei aşa de puţin activ, nu trebuie să fie considerată ca adăugată la o boală primitivă necunoscută. Aceste consideraţiuni ne-au fost sugerate prin cercetările noastre bacteriologice, care ne-au arătat microbi, avînd toate caracterele bacilului descris de Pfeiffer, în maladii a căror natură gripală era nesigură şi aceasta în afară de orice epidemie de influenţă. Acest mod de a vedea ni se pare că se confirmă prin faptele pe care le-am observat de curînd şi pe care le expunem mai la vale.

III

Cercetările de faţă le-am făcut în colaboraţiune cu preparatorul institutului nostru, dl. S. Robin.

De mai mulţi ani influenţa bîntuie aproape într-un mod regulat Bucureştii, în anotimpurile reci şi umede; iarna anului 1900—1901 n-a făcut excepţiune de la aceasta regulă. Ultima epidemie s-a manifestat în general cu un caracter benign, pînă la sfîrşitul iernii, cînd se iviră în două focare, un oarecare număr de cazuri de boală gravă; unul din aceste focare, cel mai însemnat, s-a ivit în cartierul din jurul gropilor lui Mincu şi Ouatu, gropi vechi de cărămidă cu băltoace infecte, şi care se astupă cu gunoaie din oraş. În jurul acestor gropi, trăieşte în condiţiuni igienice deplorabile o populaţiune de ţigani, a căror ocupaţiune este de a strînge din gunoaie: cîrpe, oase şi alte vechituri utilizabile. Al doilea focar s-a ivit în cartierul Teilor, tot printre ţigani, care trăiesc în condiţiuni tot aşa de mizerabile. S-au ivit în total în ambele focare vreo 40 de cazuri dintre care cîteva mortale. Cea mai mare parte din bolnavi au fost îngrijiţi în serviciul d-lui dr. Măldărescu din spitalul Filantropia şi la spitalul Colentina, în serviciul d-lui dr. Grozovici. Rezervăm pentru o lucrare ulterioară publicarea pe larg a acestor cazuri, din care cîteva au fost comunicate de dl. dr. Dona la Societatea Ştiinţelor Medicale, unde au format obiectul unor discuţiuni interesante.

Trebuie să spunem că tabloul morbid n-a avut acelaşi aspect în toate cazurile; cu toate acestea, în mai toate am constatat prezenţa bacilului lui Pfeiffer; ni se pare chiar posibil, ca infecţiunea primitivă — destul de greu de identificat — să fi fost diferită de la un bolnav la altul.

Astfel, la unul din primele cazuri observate, se putea bănui ca *substrat* patologic, o febră tifoidă. Era vorba de un tînăr de 15 ani, din cartierul gropilor lui Mincu; bolnav de 10 zile, se prezenta cu o stare septică, cu febră intensă şi continuă (40° C) şi cu o erupţiune generalizată de culoare roşie, hemoragică, presărată de pete brune; bolnavul sucombă după 6 zile. Serodiagnosticul fusese pozitiv [în diluţie de 1 la 50, pe lîngă aceasta constatîndu-se în ultimele zile simptome encefalice foarte pronunţate (cefalalgie, opistotonus); s-a pus diagnosticul de febră tifoidă cu formă meningitică. Examenul histologic şi bacteriologic al pieselor culese la autopsie ne-a arătat semnele unei infecţiuni hemoragice; echimoze stomacale, pahimeningită hemoragică, splenizaţiune a pulmonilor, hipertrofie subacută considerabilă a splinei şi început de mielită acută. Nici microscopul, nici însămînţările nu ne-au permis să descoperim bacilul lui Eberth; din contră, bronhiile conţineau bacilul lui Pfeiffer, foarte bine caracterizat din punct de vedere morfologic şi cultural; inoculat unui iepure, acest microb n-a produs nici un accident. Cu tot rezultatul negativ al cercetărilor bacteriologice, nu putem totuşi îndepărta în mod categoric ipoteza unei dizenterii abortive cu atît mai mult, cu cît, plăcile lui Peyer prezentau o pigmentaţiune intensă, deşi fără cicatrice ori tumefacţiune.

La alt bolnav, am fi dispuşi a admite intervenţiunea primitivă a rujeolei. Pacientul — un tînăr de 17 ani, tot de pe lîngă gropile lui Mincu — era bolnav de 6 zile, cînd fu adus la spitalul Filantropia, cu tabloul clinic al unei infecţiuni hemoragice grave: febră continuă (39—40° C), stare de prostaţiune cu subdelir şi erupţiune morbiliformă, hemoragică, aproape generalizată, dar mai pronunţată la piept şi pe abdomen, respectînd însă faţa. Cu toată gravitatea acestor simptome, vindecarea fu completă şi bolnavul plecă din spital după 3 săptămîni. Seroreacţiunea a fost mereu negativă; sîngele însămînţat abundent şi sputele nu conţineau microbi patogeni, ceea ce ne întăreşte în bănu-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

iala că era vorba de o infecţiune cu microbi necultivabili, cum este rujeola; în tot cazul, aici se adăugase o infecţiune gripală, căci examenele ulterioare repetate ne-au arătat în sputele purulente existenţa bacilului lui Pfeiffer care a dispărut după vindecare.

Am mai observat încă un fapt analog şi care ne pare susceptibil de aceeaşi interpretare: un tînăr de 20 de ani intră în spital, la finele primului septenar, cu o febră continuă ridicată (41° C), prostaţiune, delir şi o erupţiune hemoragică, mai puţin caracteristică, e adevărat, ca aceea din cazul precedent, exceptînd de asemenea faţa; vindecarea în 13 zile. Serodiagnosticul a fost întotdeauna negativ; cercetările bacteriologice nu ne arătară decît bacilul lui Pfeiffer, în mare abundenţă, în spute.

Pentru aceste două din urmă cazuri, putem zice: influenţa şi poate rujeola, pe cînd în primul caz trebuia să ne gîndim la o asociaţiune de influenţă şi febră tifoidă, întocmai ca şi la cei 3 bolnavi, a căror observaţiune, o vom rezuma în cîteva cuvinte şi care proveneau din acelaşi focar ca şi precedenţii: primiţi în spital între a patra şi a şaptea zi a boalei, cu o stare febrilă gravă (40° C), ei prezentau cîteşi trei o seroreacţiune foarte pronunţată, în acelaşi timp sputele lor purulente conţineau nenumăraţi bacili ai lui Pfeiffer — liberi sau în interiorul leucocitelor — asociaţi cu alte forme microbiene. Şi totuşi ne rămîne o îndoială asupra naturii infecţiunii primitive, subiacente gripei; mai întîi n-am putut izola bacilul lui Eberth; afară de asta, aceşti bolnavi proveneau, cum am spus, dintr-un focar de epidemie cu totul particulară; în fine, în cazuri analoge unde există şi seroreacţiunea, noi n-am putut *la autopsie* nici să constatăm leziunile febrei tifoide, nici să descoperim microbul specific al acestei boale. Iată cîteva detalii asupra fiecăruia din aceste trei cazuri:

O femeie de 30 de ani fu apucată, 5 zile înainte de a intra în spital, de fiori şi de febră, cu epistaxis, dureri musculare şi articulare, precum şi cefalalgie. În această stare se prezintă la spital. Puţină submatitate la baza celor doi pulmoni; la auscultaţiune se auzeau cîteva raluri sibilante răspîndite; tuse uşoară, expectoraţiune mucopurulentă puţin abundentă. Abdomenul era uşor balonat, splina nu părea mărită, limba umedă, inapetenţă, temperatura 40°,5. Numai a treia zi se observă pe spate, pe membre şi pe abdomen, pete de culoare roşie închis, diseminate, de mărimea unui bob de linte, dispărînd la presiune. După o săptămînă situaţiunea se agravă: delir nocturn, limba încărcată, temperatura 40°,2, bolnava e cufundată într-o stare de prostraţiune, stă inertă în decubit dorsal, abdomenul este balonat, fosa iliacă dreaptă dureroasă. După 2 zile temperatura scade, starea generală se ameliorează, erupţiunea începe să dispară. Bolnava iese din spital complet vindecată, 15 zile de la intrare. Seroreacţiunea lui Widal făcută de la început a fost nesigură, după o săptămînă, aglutinarea se făcea aproape instantaneu la 1/20, 5 zile înaintea ieşirii din spital a bolnavei, aglutinarea era puternică şi repede. Însămînţările din materiile fecale, după procedeul lui Piorkowski, nu ne-au dat colonii cu aspect caracteristic. Examenul bacteriologic al sputelor ne-a arătat din contră o cantitate mare de bacili Pfeiffer, precum şi nişte diplococi şi lanţuri scurte de coci în forma boabelor de orez, colorîndu-se cu Gram. Însămînţările pe medii cu sînge ne-au permis de a izola bacilul lui Pfeiffer cu toate caracterele sale.

Aproape în acelaşi mod, se declară boala la un bărbat de 53 de ani: început brusc cu fiori violenţi şi repetaţi, epistaxis, greaţă, febră mare, dureri musculare şi articulare, anorexie, constipaţie, tuse puţin frecventă, stare delirantă. Bolnavul este primit în spital a 7-a zi, e agitat, se plînge de dureri de cap, de dureri în tot corpul, pulsul este slab şi frecvent (138 pulsaţiuni pe minut), temperatura 39°,3; se aud cîteva raluri sibilante răspîndite; abdomenul este balonat, splina mare; toată suprafaţa corpului afară de gît şi de faţă este acoperită de o erupţiune maculoasă; aceste pete variază de la mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de linte, nu sînt proeminente; ele sînt de culoare roşie închis (unele sînt mai palide) şi dispar sub presiunea degetului. În noaptea zilei a 3-a de la intrare, bolnavul are un delir violent, sputele sînt striate de sînge. Erupţiunea ia un *caracter peteşial din cele mai tipice* mai cu seamă pe abdomen şi pe spate; temperatura 39°,8. Cinci zile mai tîrziu, uşoară amelioraţiune, delirul a dispărut, temperatura a coborît la 37°,5. Erupţiunea începe să dispară, maculele roşii închis sînt înlocuite prin pete verzui; bolnavul pleacă cu totul restabilit, la două săptămîni de la intrarea sa în spital. Seroreacţiune nesigură a doua zi de la primirea bolnavului, s-a arătat pozitivă cîteva zile mai tîrziu: aglutinare puternică, chiar în proporţiune de 1/50. Însămînţările făcute după procedeul lui Piorkowski nu ne-au dat nici un rezultat. Examenul sputelor purulente ne-a arătat prezenţa unei mari cantităţi de bacili foarte fini, avînd caracterele bacilului lui Pfeiffer. Însămînţările pe agar cu sînge ne-au permis de a izola acest bacil, care nu creşte pe mediile lipsite de sînge.

În fine, la ultimul din aceşti trei bolnavi, tabloul morbid fu aproape la fel, totuşi examenul era mai puţin pronunţat. Bolnavul, un tînăr de 18 ani, se simţea indispus încă din ianuarie; starea sa agravîndu-se

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

în ultimele zile ale lunii martie, fu primit în spital la 4 aprilie. În acest moment, temperatura era de 40°,2, pulsul 120; se plînge de rahialgie, dureri musculare în membre, cefalalgie, tuse; abdomenul e dureros la presiune și ușor timpanizat, splina nu pare mărită; raluri de bronșită în ambii pulmoni, spute mucopurulente puțin aerate. Pe spate se observă cîteva *pete mici roșcate* neproeminente. Patru zile mai tîrziu, starea sa e puțin schimbată: tuse frecventă, expectorațiune mucopurulentă striată de sînge, abdomenul ușor balonat, constipație, puțină agitație, temperatura 39°,5. Zilele următoare bolnavul se simte mai bine, temperatura e normală; iese din spital, la 18 aprilie, cu totul vindecat.

Serodiagnosticul lui Widal, făcut în mai multe rînduri, este pozitiv; aglutinarea, slabă la început, este foarte caracteristică în urmă; în amestecul de 1/50, bacilii formează în 5 minute grămezi confluente. Sputele examinate la 7 aprilie conțineau în abundență bacili fini cu caracterele bacililor lui Pfeiffer, amestecați cu alți microbi (streptococi și bacili avînd aspectul unor bacili pseudodifterici). Însămînțările pe mediul lui Pfeiffer ne-au dat, pe lîngă colonii de streptococi și bacili pseudodifterici, numeroase colonii cu aspectul unor picături fine de rouă, formate de bacilul influenței. De astă dată, procedeul lui Piorkowski ne dete colonii semănînd cu cele descrise de acest autor, dar ele erau formate de colibacil și nu de bacilul tific.

Pînă aici, în cazurile pe care le-am enumerat, aveam de-a face cu asociațiunea a două infecțiuni, una de natură dubioasă sau chiar necunoscută, alta gripală. În aceeași epidemie însă se produseră combinațiuni morbide mult mai complexe, după cum ne arată cazul unei fete de 15 ani, provenind din același focar și care se prezintă la spital în al 2-lea septenar al boalei sale, cu o febră infecțioasă, avînd unele caractere ale febrei tifoide, dînd mai ales seroreacțiunea lui Vidal cu 1/40; mai tîrziu evoluă o pneumonie, în același timp cu o stare septică din ce în ce mai pronunțată, care produse moartea. În timpul agoniei, chiar examenul sputei nu ne-a arătat prezența bacilului influenței, care fu găsit cu toate acestea, la autopsie, în conținutul bronhiilor, asociat cu stafilococul, streptococul și pneumococul; iepuri inoculați cu microbul influenței rămaseră sănătoși. S-a găsit și un bloc de pneumonie, o gangrenă pulmonară recentă, [cu] focare periferice ramolite, pulpoase, formînd un fel de abces, și o zonă hemoragică intermediară între masa pneumonică și țesutul pulmonar; la microscop pneumonia prezenta caracterele unei pneumonii fibrinoase cu celule mari pigmentare, pe cînd în părțile gangrenate se vedea o confluență a alveolelor extrem de dilatate, umplute cu leucocite în stare de fragmentaţiune. Analiza bacteriologică ne arată în pulmoni stafilococul auriu, un streptococ şi pneumococul, care s-au găsit şi în secţiunile microscopice; nu s-au găsit anaerobi, dar am găsit în mare abundenţă un microb fuziform, care nu s-a putut cultiva.

Printre alte particularităţi trebuie să semnalăm ramolirea şi tumefierea ganglionilor mediastinali, care conţineau un proteu particular, alături de pneumococi; în peritoneu s-a găsit acelaşi microb, precum şi un streptococ; din ficat şi splină s-a izolat stafilococul auriu. Intestinul subţire era hiperemiat şi tumefiat pe o mare întindere; se constată, examinînd ansa intestinală tăiată între două legături, că tumefacţia era produsă printr-o descuamaţiune şi o exsudaţiune superficială abundentă, celulară şi albuminoasă, umplînd cu totul lumina acestei părţi de intestin; în acest exsudat, precum şi în sîngele şi în conţinutul alveolar, se vedea o cantitate de pigment galben. În afară de o neînsemnată tumefacţiune a plăcilor lui Peyer, nu exista nici unul din caracterele anatomo-patologice sau bacteriologice ale febrei tifoide. Din toate acestea, pare că în acest caz era o infecţiune generală, produsă prin pneumococ, streptococ, stafilococ şi bacilul lui Pfeiffer, fără a putea stabili rolul fiecăruia dintre aceste microorganisme.

În fine, se poate produce la un individ, predispus printr-o boală anterioară, o localizaţiune particulară a unuia din microbii care intervin într-o epidemie asociată, microb care se generalizează în urmă. Vom semnala din acest punct de vedere observaţiunea unui bărbat de 57 de ani, provenind din al 2-lea focar epidemic, din cîmpul Teilor şi care fu trimis la spitalul Colentina, în a 7-a zi de boală, împreună cu alţi ţigani cu care locuia şi care erau toţi bănuiţi a fi bolnavi de tifos exantematic; cei 5 indivizi, locuind în aceeaşi cameră cu bolnavul, se îmbolnăviseră toţi pe rînd. Acest pacient prezenta, într-adevăr, semnele unei febre infecţioase grave, simulînd tifosul exantematic, dar fără erupţiune: depresiune profundă cu febră intensă (40° C), facies cianotic, expresiune de nelinişte, puls accelerat (140 pulsaţii), slab, aritmic; splina mare; abdomenul uşor excavat, nedureros; la auscultaţie se găseau raluri ronflante şi sibilante diseminate şi cîteva raluri umede la cele două baze; seroreacţiunea a fost negativă cu 1/40 şi chiar cu 1/20; bolnavul sucombă după trei zile. Autopsia ne-a arătat o arterioscleroză a cordului şi un uşor grad de nefrită, [de] asemenea de natură arterioscleroasă; însă leziunile cele mai importante consistau într-o bronşită hemoragică intensă. Ni se pare deci foarte probabil că infecţiunea s-a propagat aici prin căile aeriene, producînd simptomele infecţioase în acelaşi timp cu o agravare a stării cordului şi a rinichilor, cu alte cuvinte, că am avut de a face cu o infecţiune bronşică hemoragică, cauzată probabil de bacilul lui Pfeiffer, care exista în cultură aproape pură în bronhii şi pulmoni, dar a cărui inoculaţiune la iepure rămîne fără efect; alături de acest microorganism, se găsea în cantitate mică un bacil semănînd cu al morvei, nepatogen însă pentru soareci [şi] cobai.

IV

În rezumat, cele 8 cazuri pe care le-am prezentat se raportează la o epidemie cu două focare — prin excelenţă insalubre — care s-a declarat printre ţiganii strîngători de vechituri, rău hrăniţi şi rău adăpostiţi şi care altădată ar fi fost considerată fără ezitaţiune ca tifos exantematic; cercetările noastre însă ne-au arătat la aceşti 8 bolnavi prezenţa bacilului lui Pfeiffter; la cei mai mulţi se constata, în afară de aceasta, serodiagnosticul lui Widal pozitiv, fără să se fi găsit cea mai mică leziune de febră tifoidă sau să se fi putut descoperi bacilul lui Eberth.

Aceste particularităţi nu s-ar putea explica dacă am admite o febră tifoidă abortivă trecută neobservată şi vindecată, căci de multe ori reacţiunea aglutinantă lipsea la început, sau cel puţin nu era caracteristică, pe cînd mai tîrziu devenea foarte tipică. N-am putea accepta nici ipoteza unei simple epidemii de influenţă atipică, fiindcă în unele cazuri microbul lui Pfeiffer nu se găsea în primele zile ale boalei, dar apărea mai tîrziu; şi mai mult, acest microorganism se găsea în mare cantitate în focare mai vechi de pneumonie, de ramoliţiune şi de gangrenă pulmonară. Toate aceste consideraţiuni ne indică mai curînd că în această epidemie a trebuit să existe un alt element ascuns reprezentînd infecţiunea primitivă, al cărei microb nu s-a găsit, şi că pe această boală s-a asociat bacilul lui Pfeiffer probabil şi acela al lui Eberth, acesta din urmă, din cauza unor circumstanţe particulare, neînmulţindu-se destul pentru a crea leziunile febrei tifoide şi spre a invada sîngele.

Se poate chiar să nu fi existat o infecţiune specifică primitivă — tifos exantematic sau altceva — ci numai o lipsă de rezistenţă a unor organisme slăbite prin condiţiuni igienice defectuoase, lipsă de rezistenţă care a putut permite invaziunea microbilor banali (streptococi etc.), care au preparat terenul germenilor specifici, precum bacilul lui Eberth sau al lui Pfeiffer.

În tot cazul, observaţiunile noastre demonstrează că nu este de ajuns într-o epidemie de a găsi bacilul lui Pfeiffer pentru a putea afirma că avem a face cu influenţa, nici de a obţine seroreacţiunea pentru a declara că avem de-a face cu febra tifoidă, căci este posibil de a găsi în acelaşi timp şi unul şi altul din aceste elemente de diagnostic în evoluţiunea unui sindrom particular — epidemia asociată — care nu este nici gripă, nici febra tifoidă. Ne-am putea chiar întreba dacă unele cazuri, considerate ca tifos exantematic, nu ar face parte din epidemiile asociate.

Din punct de vedere epidemiologic, faptele pe care le-am relatat probează că nu orice epidemie este produsă printr-un singur microb specific, dar că, din contră — după cum am stabilit-o altă dată pentru boalele individuale — există maladii epidemice asociate, particulare, provocate fie de cauze banale, fie de factori asociaţi, fie de germeni specifici grefaţi pe alte stări infecţioase [de] asemenea specifice, încă nedeterminate. Nu încape nici o îndoială că, fiind atrasă atenţiunea asupra acestui punct, cunoştinţa unor atare fapte va face progrese repezi.

Prin aceste cunoştinţe, vom aprecia că în multe epidemii ceea ce trebuie combătut nu este în prima linie microbul, ci condiţiunile de viaţă, şi anume, inconveniente igienice în care trăieşte un grup de indivizi şi care devin pradă epidemiei, numai din cauza rezistenţei lor slăbite.

Mai cu seamă la noi în ţară, cu starea igienică deplorabilă a ţăranului şi a locuitorilor împrejurimilor oraşelor, atare epidemii sînt frecvente, producîndu-se o mortalitate mare prin boale, care, în alte ţări, sînt din cele mai benigne. Astfel pojarul, care în alte ţări, abia dă o mortalitate de 1%, la noi dă în mai multe judeţe o mortalitate de 12%, adică mai mare decît de difterie care azi dă, graţie injecţiunilor antidifterice, o mortalitate inferioară în toată ţara.

De asemenea scarlatina, graţie unei asociaţiuni bacteriene particulare, bîntuie la noi cu o furie nemaiauzită. Cu alte cuvinte, mizeria şi lipsa de îngrijire sanitară, care produc la ţăranul romîn o lipsă de rezistenţă, o morbiditate şi o mortalitate mare — deci aceleaşi cauze care produc boalele mizeriei — produc şi mortalitatea mare din toate epidemiile, de care în alte ţări civilizate mai toţi bolnavii se vindecă.

DIFTERIA ŞI SEROTERAPIA

În ultima mea conferinţă despre difterie, ţinută cu patru ani înainte, la vechiul Institut de bacteriologie, am expus pe scurt noţiunile necesare asupra acestei boale precum şi rezultatele obţinute pînă atunci, în această boală, prin serul antidifteric.

De atunci numai puţine s-au schimbat în cunoştinţele noastre asupra boalei, însă încrederea în seroterapie a crescut din ce în ce mai mult. Lumea nu mai ascunde atîta cazurile, ci aleargă la medic pentru a-şi injecta copilul bolnav. Cunoaştem rezultatul obţinut la mai mult de un milion de copii şi putem constata că mortalitatea prin difterie, care înaintea seroterapiei variase de la 30—80%, a descrescut la copiii injectaţi la 10—15%.

La noi în ţară în anul 1886, din 2881 bolnavi au murit 1866, în anul 1887 din 2444 au murit 1096, adică aproape jumătatea copiilor. Anume, în oraşe au murit mai mult de jumătatea celor îmbolnăviţi.

Această stare se continuă pînă în 1895, cînd s-a început tratamentul antidifteric. De la această dată lucrurile se schimbă deodată astfel, încît acum mortalitatea generală, a celor trataţi şi a celor netrataţi împreună, scade la 20%.

În anul 1897 în ţara întreagă au fost aproape 12 000 cazuri de difterie din care au murit numai 2000 în loc de 6000, adică numai în acest an de epidemie, serul a salvat 4000 de copii. Proba pentru aceasta este că printre cei care n-au primit serul antidifteric tot au mai murit 50%, pe cînd la cei la care s-a aplicat serul, mortalitatea a fost mai mică decît 15%.

Posedăm deci un tratament împotriva difteriei care reduce mortalitatea de la 50% la 10—15%...

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Nu există astăzi un tratament mai sigur şi mai puţin contestat, decît seroterapia [în] difteria omului.

Pe cînd mai înainte, medicul a stat dezarmat înaintea patului copilului care, deodată, în mijlocul fericirii familiei, cădea victima boalei crude, astăzi medicul aduce tămăduirea aproape sigură. Nici un alt tratament nu a fost atît de uşor admis de toată lumea ştiinţifică, astfel încît astăzi adversarii serului sînt priviţi ca nişte curiozităţi mentale...

Toată lumea medicală era deci indignată cînd un medic romîn a cutezat să scrie prin jurnalele politice că „seroterapia este un pericol social", că prin seroterapie se omoară copii.

În urma acestei nenorocite publicaţiuni am primit mai multe scrisori disperate din partea părinţilor cu copii difterici, întrebîndu-mă ce să facă, să lase copiii să moară de difterie sau să-i otrăvească prin ser. Am răspuns şi părinţilor şi jurnalelor, că aceste articole nu sînt decît expresia ignoranţei şi unei lipse de conştiinţă, despre marea răspundere ce-şi asumă autorii, şi că ei vor fi responsabili pentru moartea copiilor care nu se vor injecta cu ser, din cauza articolelor lor nesocotite.

Apoi aceşti domni au revenit, zicînd că n-au spus că seroterapia ar fi un pericol social, ci numai seroterapia preventivă la adulţi, adică ceea ce nimeni nu face.

Cu toate acestea, arăt aci înaintea d-voastră, declaraţia iscălită de aceşti domni în care declară seroterapia ca un pericol social. Să vă convingeţi şi d-voastră pînă unde poate rătăci mintea în dorinţa de a face senzaţie.

Pe ce s-au bazat oare aceşti domni în pornirea lor nenorocită? Pe un articol francez fanatic şi mincinos, scris de un ignorant denaturînd faptele. Detractorii romîni ai seroterapiei nici n-au citit lucrările citate în mod fals şi mincinos în acest articol francez...

Să vedem însă care sînt binefacerile serului. Probele pentru aceasta sînt de mai multe feluri.

Înainte de toate se naşte întrebarea dacă în adevăr copilul difteric se vindecă cu acest ser. Pentru a răspunde la această întrebare trebuie să distingem epidemia, de boală. Scăpînd pe un om muşcat de un şarpe sau de un cîine turbat, vom fi făcut un mare serviciu omenirii, dar prin aceasta nu am influenţat prin nimica pericolul de a fi muşcat altcineva. Din contra, dacă oamenii ştiu că fiind muşcaţi, vor fi vindecaţi cu siguranţă, nu vor mai lua precauţiuni excesive împotriva şerpilor sau împotriva cîinilor turbaţi, astfel încît cîinii turbaţi şi oamenii muşcaţi se vor înmulţi chiar, în urma acestui tratament salutar.

În adevăr, am constatat că de cînd am început în ţară tratamentul antirabic, cîinii turbaţi s-au înmulţit şi oamenii muşcaţi se înmulţesc din an în an. Adică omul se vindecă, dar epidemia se întinde.

Astfel, dacă prin tratamentul antirabic reducem mortalitatea la a zecea parte, dar sînt şi muşcaţi de zece ori mai mulţi oameni decît mai înainte, n-am făcut nimic în contra epidemiei, ci vor muri tot atîţia oameni ca înaintea tratamentului.

Dacă însă în acelaşi timp cu tratamentul, vom combate şi epidemia, dacă vom stîrpi cîinii vagabonzi, dacă în timpul epidemiei de turbare la cîini, vom controla cîinii şi vom pune taxă, botniţă [şi] îi vom lega, neapărat că atunci nu se vor mai ivi cazuri de turbare la cîine, nici muşcături la oameni, [şi] numai atunci se va stinge împreună cu boala, şi epidemia.

Tot aşa stă lucrul [şi] cu difteria. Vindecăm astăzi copiii atinşi de difterie, însă numai în anume condiţiuni. Întîia condiţie e ca să fie injectat copilul întîia sau a doua zi după începutul boalei. Am întocmit o tabelă arătînd succesul după timpul cînd s-a prezentat copilul; ea probează ce succes strălucit s-ar obţine, dacă s-ar putea descoperi şi injecta copiii difterici în primele zile ale boalei. Atunci în adevăr, mortalitatea ar scădea la 2—3%.

Apoi trebuie să socotim întotdeauna, că pentru un număr oarecare de copii nu se cheamă medicul şi se ascunde chiar boala. Aceşti copii au o mortalitate foarte mare, astfel încît ar trebui organizat un serviciu particular[1]) pentru a descoperi aceşti copii. În loc de a reduce medicii oraşului, ar trebui de urgenţă create locuri de agenţi sanitari pentru a descoperi copiii atinşi de boale infecţioase, mai cu seamă în partea exterioară a oraşului, unde oamenii stau în condiţiile cele mai neigienice posibile; astfel, nu numai în ţară, dar nicăieri în lume nu se găseşte o populaţie atît de mizerabilă, atît de părăsită şi în condiţiuni atît de neigienice ca în Capitală... Pînă cînd nu se va asana această parte a oraşului, Bucureştiul nu va deveni un oraş civilizat, şi pînă atunci se va perpetua scandalul, căci la ţară serul dă rezultate strălucite, iar Bucureştiul, prin situaţia din împrejurimile sale, dă o mortalitate mai mare decît celelalte oraşe civilizate.

Nu numai atîta, dar din cauză că o bună parte a oraşului, gropile de la Tei, de la Mincu etc., este cu totul delăsată, în rapoartele oraşului figurează în anii din urmă mai mulţi morţi de difterie dintre cei netrataţi, decît numărul total al îmbolnăvirilor. Va să zică numai la Bucureşti se vede acest fenomen ciudat, că mor mai mulţi copii de difterie, decît se îmbolnăvesc. Adică, cu alte cuvinte, se găsesc copiii numai după ce au murit de difterie, pe cînd nimeni nu ştie cîţi s-au îmbolnăvit, pentru a da o mortalitate aşa de mare.

---

[1]) În sens de „special" (N. R.).

Astfel, neapărat, nu putem face statistică; ea nu se face cu astfel de cifre care nu corespund stării adevărate. Degeaba se zice că este imposibil de a pătrunde prin băltoacele şi murdăriile care ajung pînă la genunchi, în această sălbătăcie din partea exterioară a Bucureştiului; însă, ori avem pretenţia de a deveni un oraş civilizat şi atunci trebuie să punem piciorul în prag şi să distrugem această ruşine naţională, ori ne mulţumim cu aparenţa unei culturi, care curînd va fi nimicită prin mizeria şi infecţia care se ascunde după această faţadă înşelătoare.

Cu toate acestea, tocmai această stare disperată ne arată şi mai mult, prin comparaţie, binefacerile seroterapiei.

S-a zis că serul nu vindecă difteria, căci şi fără ser s-ar vindeca cei difterici. Situaţia aceasta arată evident cît de nefundată este această bănuială, căci vedem în acelaşi oraş, în acelaşi sat, [că] cei netrataţi mor în aceeaşi proporţie, adică 40—60%, ca şi înaintea erei seroterapiei, pe cînd la cei trataţi mortalitatea a scăzut la a 4-a sau a 5-a parte, [iar] pentru cazurile recente chiar la a 10-a parte. Afară de aceasta, posed rapoarte oficiale arătînd că în două comune vecine, cu doi medici, dintre care unul a aplicat serul, celălalt însă nu, în cea dintîi comună s-au vindecat toţi 20 difterici, pe cînd în a doua toţi îmbolnăviţii au murit.

În general astăzi în toată ţara mortalitatea nu întrece 12%.

Cum aceste date se referă la mii de cazuri şi cum în străinătate rezultatele sînt identice, nu mai trebuiesc alte probe pentru eficacitatea serului.

Se naşte însă întrebarea, dacă acest remediu combate şi epidemia difteriei, şi la aceasta trebuie să răspund hotărît că nu. La Congresul internaţional de la Paris, unii igienişti celebri au afirmat că şi epidemia se reduce prin seroterapie; am arătat însă că ei se înşeală, căci întocmai precum tratamentul rabic nu împiedică pe cîinii turbaţi să muşte oamenii, şi tocmai precum serul antiveninos nu împiedică şerpii să muşte, serul antidifteric nu omoară microbul şi nu împiedică microbii să infecteze pe alţi copii.

Din această cauză, epidemiile de difterie urmează mersul lor. Dar nu numai atîta, am mai arătat înaintea congresului, că dacă înainte copiii mureau de difterie, microbul s-a îngropat împreună cu copiii, pe cînd acuma, vindecîndu-se, copiii păstrează microbul viu în gura lor infectînd mai mulţi copii decît ar fi infectat, dacă mureau. Am expus aceste consideraţiuni la congres şi în urma lor s-a luat hotărîrea ca la şcoală să nu fie primiţi copiii care au avut difterie, pînă cînd nu se constată că nu mai au bacili virulenţi în gură. Totdeodată congresul se declară pentru utilitatea întrebuinţării serului preventiv...

Dar se naşte întrebarea... dacă este posibil ca serul să fie şi curativ şi preventiv?

Răspund nu numai că este posibil, dar că serurile antitoxice sînt esenţialmente preventive...

Aceasta se şi explică uşor, căci serul mai uşor va întîlni, va prinde şi paraliza otrava microbilor în sînge, decît după ce această otravă a produs boala, distrugînd organele şi ţesuturile.

Nu este decît o întîmplare fericită că serul antidifteric este în stare să distrugă otrava difteriei, chiar acolo unde a început deja să distrugă organele şi ţesuturile. Vedem însă din această situaţie că dacă întîrziem cu aplicarea serului, nu mai putem scoate otrava din organe şi nu mai putem reface organele distruse de otravă.

Avem deci o bază foarte solidă pentru aplicarea serului preventiv care este cu totul inofensiv şi care singur combate epidemiile.

*

Pentru a prepara serul antidifteric... procedăm în modul următor:

...Începem după metoda mea şi injectăm la cai cantităţi mici din... toxină amestecată cu antitoxină, adică cu ser difteric. Am arătat că dacă amestecăm în eprubetă ser cu otravă, aceste două substanţe se neutralizează, păstrînd o mare putere vaccinantă.

După aceea caii capătă în fiecare zi cantităţi crescînde de toxină. Dacă se iveşte febra, trebuie aşteptată încetarea febrei pentru a continua injecţiile. Pe cînd la început cîteva grame de toxină produc deja o boală gravă la cai, mai tîrziu, după 2—3 luni, aceeaşi cai suportă şi un litru şi mai mult de otravă. Dacă acuma scoatem sînge din cai, cîte 4 litri de cal, acest sînge are o putere mare antitoxică.

În străinătate o doză poate costa 5 lei, una slabă 3 lei. Noi însă dăm statului în mod gratuit 30 000 de doze, ceea ce revine la aproape 100 000 lei. Institutul nostru avînd un buget de 50 000 lei, produsul institutului reprezintă pentru stat o economie de 50 000 lei anual, numai pentru serul antidifteric.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cu toate că repet mereu acest lucru, detractorii institutului tot strigă că institutul nostru ar fi un lux, pe cînd [el] este unicul institut ştiinţific din ţară, care aduce un folos material statului.

În privinţa serului preventiv, asemenea ni s-a imputat că vindem acest ser, pe cînd acest ser se distribuie tot în mod gratuit, şi de aci înainte şi farmaciştii, plătind numai costul sticlelor, [îl] vor avea la dispoziţie, astfel încît ţara va fi inundată de ser şi se vor putea face inoculările preventive în mod absolut gratuit, ceea ce din nou va realiza o economie însemnată.

Prin aplicarea pe scara cea mai mare a acestui ser preventiv, nu ne îndoim că vom stinge în timpul cel mai scurt epidemia ce bîntuie ţara...

Însă să nu uităm un lucru, adică principiile igienei generale în combaterea epidemiei.

Trebuie un plan sistematic de război împotriva difteriei:

1) Descoperirea prin agenţi sanitari a tuturor cazurilor de difterie, 1—2 zile după îmbolnăvire;

2) Tratamentul cu ser imediat după descoperirea cazului;

3) Inocularea preventivă a copiilor care în ultimele zile au fost în contact intim cu copilul bolnav;

4) Dezinfectarea scrupuloasă a locuinţei şi a rufăriei copilului bolnav şi a obiectelor cu care a umblat copilul;

5) Dezinfectarea scrupuloasă continuă a mîinilor, instrumentelor, hainelor medicului şi personalului care îngrijeşte copilul bolnav;

6) Examenul bacteriologic al gurii copilului vindecat de difterie 2, 3 şi 4 săptămîni după însănătoşire; copilul nu va putea să vină în contact cu alţi copii cît timp se vor găsi bacili în gura sa. Se vor întrebuinţa gargarisme dezinfectante pentru a nimici microbii (acid citric, mentol cu salol sau hipermanganat de potasiu).

Numai astfel vom vindeca pe copiii atinşi de difterie, şi vom combate şi epidemia, care altfel crescînd peste măsură, ar putea să nimicească efectul tratamentului antidifteric.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

OBSERVAȚIUNI ASUPRA PUTERII APĂRĂTOARE ȘI CURATIVE A SÎNGELUI

I

Am avut în mai multe rînduri ocaziunea de a expune cercetările şi vederile mele asupra acestor chestiuni de importanţă capitală; chiar şi discursul meu de recepţiune la Academia Romînă trata despre aceasta. Am căutat să stabilesc, între altele, partea mea în descoperirea seroterapiei şi îmi permit şi astăzi să prezint cîteva lucrări din străinătate, recunoscînd partea cea mai importantă din prioritatea acestei descoperiri. Astfel Welch, unul din cei mai însemnaţi patologişti americani la Congresul medicilor americani, recunoaşte această prioritate; de asemenea prof. Günther din Berlin, Bouchard, Roger, Cornil în Franţa, admit importanţa primelor mele cercetări. Mai cu seamă însă şcoala lui Ehrlich se pronunţă în mod hotărît în această privinţă. În manualul său de seroterapie, în 1902, membrul Institutului de Seroterapie din Frankfurt, Marx, se pronunţă în modul următor: „Richet şi Héricourt (1887) au presupus că serul unui cîine imunizat în contra unor stafilococi ar avea o putere imunizantă mai mare decît serul cîinilor neimunizaţi. Însă, cu mult mai importante sînt lucrările lui Babeş din 1889, căci aici nu e vorba de o presupunere sau de o constatare întîmplătoare, ci lucrarea e bazată pe o idee bine concepută. Această idee a format baza şi puterea impulsivă [1]) pentru toate descoperirile ulterioare, adică ideea era, că substanţele trebuie să circule în sîngele animalelor imunizate, şi mai departe, că aceste substanţe imunizante se pot transmite la alte animale prin sînge.

---

[1]) Imboldul (N. R.).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Experienţele lui Babeş au fost făcute în vederea imunizării împotriva turbării. Că ideea sa era cea adevărată, cea exactă, aceasta a putut proba Babeş prin lucrarea din 1889, precum şi cea din 1891.

Behring cu Kitasato au arătat în 1890 că imunitatea se poate transmite prin sînge şi împotriva tetanosului.

Din aceasta, reiese că ideea concepută pentru prima dată şi executată sistematic, a transmisiunii imunităţii prin serul animalelor imunizate, adică seroterapia, este o lege generală care nu se potriveşte numai pentru turbare, ceea ce nici n-a afirmat Babeş, ci această lege, care trece azi sub numele de legea lui Behring, zice deci că „serul unui individ imunizat în contra unei boale infecţioase, injectat la alt individ, poate produce imunitate împotriva acelei boale".

Nu pot însă nega că timpul e încă departe cînd prioritatea descoperirii mele, a seroterapiei, va fi recunoscută de toată lumea.

Însă scopul principal al acestei comunicări este de a dezvolta pe scurt şi în mod critic progresele făcute în pătrunderea proceselor intime ce se petrec în organism, pentru a da sîngelui această putere miraculoasă de a preveni şi de a vindeca boalele, sau din contra, de a produce boalele şi moartea.

Într-adevăr, sîngele sau serul unui animal poate să ne scape de boale, dar poate să ne şi dea boale, nu numai dacă provine de la un bolnav, dar şi dacă provine de la o anumită specie de animal sau de la un animal pregătit anume, avînd un sînge toxic.

Să vedem în prima linie care e puterea sîngelui animal. Deja de mult s-a stabilit de către Grohman, Flügge, Fodor, etc., că sîngele normal omoară microbii, apoi s-a constatat că anume microbi sînt precipitaţi, aglutinaţi sau dizolvaţi prin sînge şi în fine, anume sînge distruge sau nimiceşte efectul diferitelor otrăvuri de natură organică sau chiar microbiană. Cu un cuvînt, sîngele „este un lichid cu totul particular", cum zicea Goethe şi cum credea poporul la toate naţiunile; cîte boale nu se vindecau cu sînge, cîte filtre nu se preparau cu sînge, cîte contracte diabolice nu se semnau cu sînge, cîte conspiraţiuni nu se afirmau prin sînge.

Într-adevăr, multe se petrec în sînge, despre care nici fantezia cea mai extravagantă nu-şi făcea idee.

Însă nu orice sînge posedă atare calităţi; sînt cai, care conţin în sîngele lor ser antidifteric, alţi cai nu numai că nu conţin acest ser, dar chiar preparîndu-i în vederea producţiunii serului, nu produc decît puţin din acest ser, pe cînd alţi cai, prin prepararea lor cu toxinele

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

difteriei, devin o adevărată podoabă, producînd în sîngele lor cantități enorme de acest ser tămăduitor.

In tot cazul, puterea sîngelui poate fi mult augmentată prin tratarea animalului sau omului cu anume substanțe și știința s-a folosit de această constatare pentru a preveni și a combate boalele.

In interesul progresului științei s-a pus înainte de toate, întrebarea: pentru ce sîngele are această putere miraculoasă, de unde provine ea și dacă această putere este una, sau dacă împotriva diferitelor boale sîngele are diferite arme?

In conferințele mele publice din anul acesta, am demonstrat înaintea unui public distins și numeros, mai multe serii de experiențe convingătoare despre puterea sîngelui. Am făcut anume, următoarele încercări, care n-au fost făcute nicăieri în mod atît de complet și de convingător. Am arătat: 1. un iepure la care am injectat cantități mici și crescînde de otravă vegetală (din porumb stricat prin microbi toxici) sau animală (venin de șarpe), timp de mai multe săptămîni; 2. un iepure la care am injectat sub piele, cu 20 zile mai înainte, sîngele iepurelui nr. 1 imunizat; 3. un iepure vaccinat ca și cel dintîi, la care s-au scos în diferite rînduri cantități mari de sînge, de 3—4 ori mai mari decît cantitatea integrală a sîngelui ce conține animalul; 4. un iepure la care s-a injectat sîngele imunizant al acestui animal, însă prin venesecții repetate s-au scos în urmă cantități mari de sînge; 5. un animal injectat cu sînge amestecat mai înainte cu otravă, amestecul devenind cu totul inofensiv, neexistînd în amestec nici otravă, nici ser liber; 6. un iepure sănătos, inoculat cu sînge imunizant cu două zile mai înainte; 7. un iepure slab, tuberculos, tratat tot astfel; 8. un purcel de India[1]) injectat cu opt zile înainte; 9. un iepure, injectat cu 30 de minute înainte direct în sînge; 10. un iepure, injectat cu același ser sub piele, cu 30 de minute înaintea experienței; 11. și 12. iepuri sănătoși și netratați înainte.

Apoi, am injectat la toți iepurii în mod egal ser antitoxic sau serul antiveninos al lui Calmette și rezultatul a fost următorul: iepurele 1. a rezistat, ceea ce arată că acest iepure a fost vaccinat prin injecțiune de otravă în doze mici.

Cum se explică acest lucru? Oare aceste doze s-au transformat în substanțe apărătoare? Imposibil; căci ar fi trebuit ca din cantitatea mică injectată să se producă o cantitate mică de substanțe apărătoare; s-a arătat însă prin experiență că la un animal astfel vaccinat s-au extras cantități enorme de sînge, conținînd cantități de 10 000 de ori mai mari cît era toxina introdusă şi cu toate acestea, animalul a rezistat la injecţiune şi sîngele lui injectat în cantităţi mici la un alt animal a prezervat şi pe acest al doilea animal împotriva toxinei sau a veninului. Trebuie deci fatalmente presupus că prin vaccinaţiune cu doze mici de otravă, organismul se obişnuieşte cu otrava, preparînd cantităţi mari de antitoxine, care apoi se găsesc în sînge.

---

[1]) Cobai (N. R.).

Iepurele 2. a rezistat de asemenea, fiind injectat cu 20 de zile înainte, cu serul iepurelui nr. 1. Această experienţă arată că serul animalului vacinat are o putere preventivă împotriva otrăvirii; va să zică, injectînd la un copil care a fost în contact cu un copil cu difterie, serul antidifteric, acest copil va fi ferit de orice infecţiune cel puţin 20 zile, ceea ce e suficient pentru a se stinge focarele de infecţiune difterică.

Însă experienţa nr. 8 arată că această putere preventivă depinde şi de specia animalului, căci întrebuinţînd aici un purcel de India în loc de un iepure, purcelul de India a murit în urma otrăvirii; experienţa nr. 9 şi nr. 10 arată că prevenirea boalei depinde şi de locul unde se injectează serul preventiv. Astfel, injectîndu-se acest ser în sînge cu 30 de minute înaintea otrăvirii, animalul nu va muri de otrăvire, pe cînd dacă serul s-a injectat sub piele cu 30 de minute înaintea otrăvirii, animalul nu va fi încă rezistent împotriva otrăvirii şi moare. Este deci de mare importanţă a cunoaşte condiţiunile cele mai favorabile pentru a putea preveni animalul. Acestea sînt, după experienţele noastre, precum şi după cele ale lui Behring, următoarele: se vindecă sau se previne animalul mai bine dacă se tratează cu sîngele aceleiaşi specii de animale; astfel sîngele unui cal va vindeca cu mult mai sigur un cal bolnav, decît un iepure; deja în anul 1890 am aplicat acest principiu în tratamentul turbării, extrăgînd sîngele omului imunizat, adică al meu şi al personalului institutului, pentru a preveni persoanele grav muşcate de lupi turbaţi, obţinînd rezultate excelente.

Cu toate acestea nu am putut constata cele afirmate de Behring, care presupune că acest ser ar avea aceeaşi putere ca şi vaccinul, adică otrava, căci, extrăgînd sîngele iepurelui nr. 4, tratat cu ser, animalul nu rezistă otrăvirii şi puterea sîngelui acestui iepure descreşte repede, pe cînd, cum am văzut, sîngele unui animal vaccinat cu otravă (imunizare activă) şi la care s-au extras cantităţi enorme de sînge, tot a rezistat şi a dat un sînge foarte activ.

Experienţa nr. 7 ne arată că injecţia cu ser nu are acelaşi efect la animalele bolnave ca şi la animalele sănătoase, căci iepurele nr. 6, tratat două zile înainte cu ser, a rezistat otrăvii, pe cînd animalul nr. 7, tratat tot astfel, a sucombat.

Cele mai bune rezultate vom obține în tratamentul preventiv, dacă vom trata animalele ori în sînge, ori în piele, 24 de ore înaintea otrăvirii.

Experiența nr. 5 ne arată cele constatate de mine în 1894, adică al treilea mod de a preveni sau vindeca animalele, amestecînd serul cu otrava; acest amestec cu totul inofensiv previne și vindecă animalul întocmai ca și serul, cu toate că acest ser, în cazul de față, e deja legat de otravă. Într-adevăr, iepurele acesta a rezistat injecțiunii.

Asemenea și animalul nr. 9 care, 30 minute înainte de injecția cu otravă, injectat direct în sînge cu serul antitoxic sau antiveninos, a scăpat, pe cînd acela care nu primise decît otrava, a murit după 20 de minute.

Se naște întrebarea: cum oare se pot explica aceste rezultate? Cum oare lucrează otrava? Vedem anume, că diferitele otrăvuri se adresează diferitelor organe, dînd diferite simptome. Astfel, stricnina lucrează asupra creierului și măduvei, modificînd o parte din celulele nervoase, lăsînd restul organismului intact.

Trebuie deci să existe o atracțiune particulară între celula nervoasă și otravă. Tot astfel și otrava tetanosului și microbul turbării se adresează direct creierului și măduvei, producînd leziuni care corespund întocmai manifestărilor teribile ale acestor boale.

Tetanosul nu este altceva decît o iritabilitate mare a celulelor nervoase care produc contracțiunea mușchilor din anumite regiuni și lipsa de oprire a efectului iritațiunii, adică, în tetanos se deteriorează aparatul care oprește continuarea la infinit a acțiunii celulei asupra mușchilor, întocmai precum o sonerie electrică stricată sună neîncetat, dacă i s-a defectat resortul care depărtează cele două contacte.

Cu alte cuvinte, otrava tetanică este atrasă de celulele nervoase în care intră, pentru a strica acest aparat destinat de a dezlega contactul după încetarea iritațiunii.

Ehrlich a căutat să explice acest proces prin teoria sa a *catenelor laterale,* presupunînd că celula nervoasă posedă catene laterale, adică afinități libere în felul inelului de benzină spre exemplu, acestea fiind saturate prin diferite substanțe nutritive, fermenți sau otrăvuri, cei din urmă producînd apoi o schimbare totală în chimismul celulei. Aș zice că otrava tetanosului trebuie să aibă o afinitate cu substanțele care izolează curentele nervoase în interiorul celulelor, transformînd aceste substanțe, din substanțe izolante în substanțe conducătoare. În tot cazul, aşa numita teorie a lui Ehrlich nu poate fi decît o comparaţie, căci nu se poate presupune ca o celulă nervoasă să nu fie decît un molecul chimic oricît de complicat...

Aceasta este explicaţiunea unei părţi însemnate din acţiunea sîngelui împotriva otrăvilor microbiene, şi pe această acţiune se bazează seroterapia tetanosului şi a difteriei, precum şi acţiunea serurilor specifice împotriva veninului de şarpe şi a diferitelor otrăvuri vegetale.

În aceste cazuri, serul distruge sau contrabalansează otrava microbului, lăsînd însă microbul însuşi intact.

Într-adevăr, microbul tetanosului şi difteriei nu lucrează decît prin toxinele lor, pe cînd alţi microbi lucrează mai mult prin acţiunea lor vitală şi mecanică, precum şi prin substanţele ce constituie corpul lor propriu.

Serul sîngelui conţine însă substanţe care distrug chiar şi microbii, contopindu-i şi dizolvîndu-i, precum au şi calitatea de a dizolva diferite celule ale organismului, adică conţin bacteriolizine, aglutinine, precipitine, hemolizine, citolizine, etc.

Vom căuta cu o altă ocaziune să pătrundem mecanismul intim al acelei calităţi a sîngelui care, mai complicat decît acela al antitoxinelor, ne permite însă să apreciem şi mai mult calităţile admirabile, în ceea ce priveşte apărarea, vindecarea, nutriţiunea şi distrugerea microorganismului din partea sîngelui...

II

Într-una din şedinţele trecute am căutat să expun pe scurt cîteva rezultate ale studiilor moderne asupra sîngelui, rezultate de cea mai mare importanţă pentru apărarea organismului şi pentru vindecarea boalelor. Am arătat anume, cum descoperirea noastră asupra puterii sîngelui de a preveni şi a vindeca boalele a fost punctul de plecare al unor descoperiri din ce în ce mai importante, însă totodată din ce în ce mai complicate. Înainte de toate, am arătat cum Ehrlich a căutat să explice această putere a sîngelui prin teoria sa a catenelor laterale, arătînd că anume celule posedă oarecare afinităţi sau braţe sau receptori, prin care atrag anume substanţe otrăvitoare şi care de o parte, intrînd în aceste celule, le irită şi de altă parte dacă sînt in cantităţi mai mari, le distrug chiar. Iritaţiunea provoacă o reproducere abundentă a braţelor, a receptorilor sau a catenelor laterale, care se detaşează şi se găsesc libere în sînge...

Putem zice că celulele, globulele de sînge și serul diferitelor animale este încărcat de sute sau de mii de substanțe, de receptori și de complemente pentru cele mai diferite scopuri.

Acelea care ne interesează mai mult dintre ele, sînt *acelea care previn și vindecă boala*. Și aici, precum în patologia experimentală în general, aceste proprietăți binefăcătoare sînt în legătura cea mai strînsă cu proprietatea tocmai contrarie, adică cu predispunerea pentru boală și cu producerea de boală. Se știa de mult că există animale al căror sînge este toxic pentru alte animale, dizolvînd globulele roșii.

Apoi Belfanti și Carboni au găsit că dacă injectăm sîngele iepurelui la un cal, sîngele acestui cal omoară iepurii asemenea prin dizolvarea globulelor roșii.

Aici vedem deci o analogie cu legea stabilită de mine, după care, sîngele unui animal tratat mai înainte cu produsele unei boale devine capabil de a combate această boală.

Lucru însă nu este așa de simplu, căci Bordet a arătat că încălzind sîngele la 56° o jumătate de ceas, acesta își pierde calitatea de a dizolva globulele roșii ale speciei respective. Însă acest sînge încălzit nu și-a pierdut calitatea de a influența globulele roșii în sensul unei sensibilizări, adică globulele roșii nu se dizolvă; însă dacă se adaugă acum, la amestecul serului inactivat (încălzit) cu globulele roșii, o picătură de ser de sînge normal, imediat se produce dizolvarea globulelor roșii.

Cu cît cantitatea acestei substanțe sensibilizante va fi mai mare, cu atît mai puțin ser normal va fi necesar pentru a produce dizolvarea celulelor roșii...

Asemenea fenomen se poate constata și în distrugerea sau dizolvarea microbilor. Dacă introducem în peritoneul unui animal, de exemplu al unui cobai, microbii slăbiți ai holerei, animalul nu moare, ci din contra, lichidul peritoneal capătă proprietatea de a distruge și bacilii holerei neslăbiți. Acest lichid poate de asemenea să fie inactivat prin căldură, astfel încît nu dizolvă bacilii holerei, ci îi sensibilizează numai; este însă suficient a adăuga o picătură de ser neîncălzit pentru a face ca bacilii astfel pregătiți, să fie dizolvați. Cu alte cuvinte și aici avem de-a face cu o dizolvare a unor celule sau a unor corpuri complicate... adică avem a face cu un fel de nutrițiune după procedeul mai complicat, despre care am vorbit.

Există însă o diferență esențială între nutrițiune și hematoliză sau bacterioliză...

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mai trebuie să constat că concepţiunea primitivă a lui Bordet asupra acestui proces nu era cu totul exactă. Întîi că nu putem vorbi de o adevărată sensibilizare generală... Mai departe, Buchner şi Bordet greşesc, presupunînd că complementul sau alexina, ar fi una şi aceeaşi substanţă pentru cele mai variate acţiuni şi că unul şi acelaşi complement poate să lucreze asupra oricărei substanţe sau a oricărui corp sensibilizat.

Într-adevăr, această pretinsă sensibilizare se observă nu numai în nutriţiune, în distrugerea globulelor roşii, în distrugerea microbilor, dar şi în distrugerea celor mai variate celule, precum şi în anume procese de coagulare, de precipitare, de aglutinare, de contopire, precum şi în cele mai variate fermentaţiuni. Bordet a arătat într-adevăr, că mai multe feluri de sensibilizări se activează printr-unul şi acelaşi complement, dar imediat după aceea Ehrlich a dovedit că neapărat unul şi acelaşi complement poate să activeze două feluri de sensibilizări; dar pentru un al treilea fel, de exemplu de a produce o fermentaţiune sau o precipitare, trebuie iar un alt complement, adică, pe de o parte amboceptorii sau receptorii sînt diferiţi şi specifici pentru fiecare proces, pentru fiecare fel de animale sau celule, pe de altă parte nici complementele nu sînt unice, cum credeau Büchner şi Bordet, ci şi ele sînt diferite, deşi mai puţin specifice decît receptorii sau amboceptorii.

Se naşte acum întrebarea, care poate să fie originea acestor diferite corpuri? Nu este îndoială că, într-un moment dat, receptorii şi complementele se găsesc în serul sîngelui; tot atît de neîndoios este că originea lor trebuie să fie organismul viu şi activ, cu alte cuvinte celulele organismului, precum nici un produs vital nu se poate naşte fără intermedierea [1]) celulelor. Mecinikov de mult a expus teoria fagocitozei, spunînd că acţiunea organismului în contra infecţiunii şi a microbilor constă în aceea că anume celule mănîncă microbii. De atunci s-a dovedit că Mecinikov s-a înşelat, dar acest savant şi-a schimbat teoria şi astăzi numeşte „fagocitoză" nu numai mîncarea microbilor de către celule, ci orice proces de distrugere a microbilor la care intervin şi celulele...

Desigur că Mecinikov are un mare merit în concepţiunea generală a nutriţiunii intime, în raportul ei cu distrugerea microbilor. Dînsul a căutat să grupeze celulele active din nutriţiunea şi din apărarea organismului în două grupe mari, în microfagi şi macrofagi, afirmînd că microfagii ar fi acei care nu numai în stare vie distrug microbii, dar dizolvîndu-se, ele ar pune în libertate o substanţă, aşa numita microcitază, care este indispensabilă pentru dizolvarea microbilor; această microcitază reprezentînd anume complementul lui Ehrlich sau alexina lui Büchner şi Bordet. Sînt experienţe care par a fi cu totul doveditoare pentru această presupunere, între care putem cita acelea ale compatrioţilor noştri d-nii Cantacuzino şi Levaditi.

---

[1]) Mijlocirea, ajutorul (N. R.).

Aceste experienţe au căutat să arate înainte de toate, că în interiorul organismului normal, serul niciodată n-ar distruge microbii şi că microbii sînt întotdeauna mîncaţi de celule. De la început m-am opus acestei concepţiuni, prea categorice, nu numai pentru că am dovedit împreună cu mulţi alţi autori, că în eprubetă, *in vitro*, serul sîngelui anume pregătit fără nici o celulă... distruge microbii, dar fiindcă am arătat că într-o serie de boale infecţioase, microbii pot foarte bine trăi în interiorul celulelor şi continuă acolo acţiunea lor vătămătoare. Atît alţi autori, cît şi eu singur, am arătat că prezenţa microbilor în celule nu înseamnă că celulele s-ar fi luptat şi ar fi distrus microbii, ci că, în multe cazuri, microbii înglobaţi erau deja dinainte slăbiţi sau morţi şi au fost înglobaţi tocmai din cauza aceasta.

Există o literatură întreagă pentru a lămuri această chestiune, însă nici pînă astăzi afirmările lui Mecinikov amintite mai sus, n-au putut fi dovedite; din contra, cu toată ingeniozitatea lucrărilor lui Mecinikov, cu tot talentul lui şi al elevilor săi, tot mereu se descoperă dintr-o parte şi alta greşeli în explicarea experimentelor, şi în fine Mecinikov a fost nevoit să retragă teoria sa primitivă [1]) absolută şi să emită teoria citazelor. Aş merge prea departe dacă aş intra în amănuntele acestor experienţe, făcute de o parte şi de alta, pentru a dovedi sau pentru a distruge această a doua teorie; pot aminti numai că ultimele afirmări ale lui Mecinikov asupra acţiunii leucocitelor care ar produce prin distrugerea lor citaze — complementul necesar pentru nimicirea microbilor — au fost combătute în cele din urmă de Pfeiffer şi de elevii săi, care au căutat să arate că afirmările lui Mecinikov ce servesc chiar ca bază acestei teorii, ar fi greşite, şi anume: nu ar fi exact că microbii nu s-ar distruge în acele lichide ale corpului, care nu conţin leucocite sau microfage; s-a arătat mai departe că şi în umoarea apoasă şi în lichidul de edem, microbii se distrug. Mecinikov a afirmat că, dacă prin injecţiuni de bulion se garantează leucocitele în contra dizolvării, microbii introduşi în peritoneu nu s-ar distruge în ser. Experienţele acestor din urmă autori, precum şi ale noastre, au arătat că, cu toate acestea, se produce o dizolvare a microbilor liberi.

---

[1]) Iniţială (N. R.).

Proba cea mai evidentă a lui Mecinikov este că leucocitele care nu mai conţin nici o urmă de ser, ar distruge microbii mult mai bine decît serul.

Experienţele lui Pfeiffer şi ale lui Ascher au arătat din contră, că leucocitele bine spălate şi care nu mai conţin deci urme de ser, sau leucocitele distruse în mod artificial, nu distrug microbii.

Cu toate acestea Bordet şi Mecinikov au un mare merit în descoperirea unei lupte tot atît de importante care se petrece în interiorul organismului, adică au arătat felul cum organismul se luptă împotriva celulelor şi diferitelor substanţe toxice şi fermentative.

Am apreciat deja experienţele fundamentale asupra hemolizinelor şi putem încă adăuga că în acelaşi mod precum se prepară hemolizina, Mecinikov a putut să producă şi substanţe care dizolvă sau distrug leucocitele, spermatozoizii, epiteliile vibratile (Dungern) şi elemente glandulare. Din contra, în acelaşi mod precum se produc substanţe antitoxice sau antimicrobiene, se pot produce şi substanţe care protejează globulele roşii sau diferite celule, în contra acţiunii hemolizinelor. Nu avem decît să obişnuim, să stimulăm un animal prin doze mici şi crescînde la acţiunea hemolizinelor, şi vom obţine prin acest procedeu ca serul acestui animal să capete facultatea de a conferi imunitatea împotriva acestor hemolizine.

Dar mai mult, s-a constatat că în organismul normal, există deja antihemolizine preformate, care neapărat joacă un rol important pentru a apăra organismul în contra lizinelor şi citotoxinelor care se găsesc în sînge şi care ameninţă tot mereu organismul normal de a fi distrus de propriile sale lizine şi toxine. Distingem izolizine, adică substanţe din sîngele aceleiaşi specii, care ar distruge globulele roşii ale unui alt individ din aceeaşi specie, şi autolizine, adică substanţe formate la acelaşi individ, care ar distruge celulele şi hematiile proprii. Trebuie însă să constatăm că fapte de această natură, ce-mi explic printr-o selecţiune naturală, nu sînt bine dovedite.

Ne veţi întreba, în fine, ce rezultate practice s-au obţinut pînă acum din toate aceste teorii şi descoperiri. Rezultatul cel mai evident în această privinţă s-a obţinut neapărat în combaterea şi în prevenirea boalelor infecţioase, anume prin prepararea serului antidifteric, şi tocmai cercetările din urmă ne-au arătat calea pe care va trebui s-o urmăm, spre a descoperi atare seruri antitoxice şi antimicrobiene, destul de eficace pentru a combate şi alte boale. Astfel, la institutul nostru am produs cel dintîi un ser eficace în contra tuberculozei animalelor, în contra turbării, în contra răpciugii ; există un ser eficace în contra febrei tifoide, în contra unor anumiţi streptococi, în contra tetanosului ; dl. Manicatide încearcă acţiunea unui ser împotriva tusei convulsive ; am întreprins prepararea unui ser individual în contra cancerului ; am dovedit posibilitatea unei seroterapii a pelagrei ; s-a încercat o seroterapie a influenţei (Slătineanu), a pneumoniei etc. ; descoperirea unor substanţe antitoxice în sîngele vitelor cornute, lucrînd în contra răpciugii, făcute la institutul nostru tocmai în timpul din urmă, a fost reluată şi întrebuinţată pentru vindecarea morvei ; asemenea, există seruri eficace împotriva boalelor porcilor, vitelor, păsărilor. Un alt rezultat este mai mult de natură diagnostică.

Astfel, faptul că serul unui animal, preparat prin sîngele unui alt animal, capătă proprietatea nu numai de a distruge globulele roşii, dar şi de a le contopi şi a produce un precipitat la cel dintîi animal, se întrebuinţează cu cel mai mare folos în medicina legală pentru a constata dacă o pată de sînge este produsă de sînge de om sau de sînge de animal (Uhlenhuth). De asemenea, se poate constata prin tratarea unor animale cu laptele unei specii determinate, dacă laptele provine de la vacă sau de la un alt animal. În fine, s-a constatat că tratînd un animal cu suc de muşchi de la un anumit animal, serul celui dintîi animal va produce un precipitat, numai în sucul exprimat din carnea animalului al doilea. Prin acest procedeu se poate constata în mod foarte uşor dacă o anumită carne este de bou, de bivol sau de cal etc. Şi la institutul nostru, la laboratorul de chimie legală, precum şi în laboratorul de igienă din Iaşi, se prepară deja atare seruri, care vor fi neapărat de utilitate mare pentru poliţia sanitară şi chiar pentru medicina legală.

Cu toate acestea, putem afirma că întrebuinţările practice găsite pînă acum sînt neînsemnate faţă de imensa importanţă a faptelor dobîndite şi a rezultatelor obţinute în laborator. Astfel, nu suferă îndoială că pe baza acestor studii se vor găsi nu numai seruri pentru combaterea celor mai multe boale infecţioase, dar se va găsi modul de a influenţa în mod specific diferite organe bolnave, precum am arătat aceasta prin tratarea cu substanţă nervoasă şi precum lucrările d-lui I. Cantacuzino arată calea în care s-ar putea trata în mod specific boalele sîngelui.

Asemenea, se pot influenţa rinichii prin prepararea sîngelui cu celulele rinichiului. Am încercat să prepar sîngele prin celulele canceroase ale indivizilor operaţi de cancer, pentru ca serul acestui sînge să distrugă celulele canceroase şi să prevină recidivele.

Am încercat în fine să previn sau să vindec anumite leziuni vasculare şi de piele, prin prepararea animalelor în contra sîngelui respectiv, şi am întreprins cercetări pentru a influenţa diferitele părţi ale sistemului nervos, prin seruri specifice ale animalelor tratate cu părţile respective ale centrilor nervoşi.

Am ţinut să pun academia în curent cu aceste chestiuni atît de importante şi complicate ale bacteriologiei şi ale medicinei experimentale. Aceste chestiuni ocupă în prezent, într-un mod aproape exclusiv, institutele şi laboratoarele noastre speciale şi am crezut util să arăt chiar direcţiunea în care lucrăm şi unele din rezultatele deja obţinute pe acest teren la noi în ţară, şi de către autori romîni.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VARIETĂȚILE ȘI SPECIILE MICROBILOR ȘI RAPORTUL LOR CU ORGANISMELE SUPERIOARE

Cercetările moderne asupra microbilor au modificat mult noțiunea noastră generală asupra condițiunilor vieții și asupra originii primelor ființe viețuitoare. Este o noțiune curentă că primele organisme ar fi fost niște amibe, protozoare inferioare, și anume, constituite de mase protoplasmatice, cum ar fi „Urschleim"-ul lui Haeckel, autor care a căutat să explice chiar viața, prin calitățile chimice și morfologice ale protoplasmei. Starea de agregație a protoplasmei și schimbările chimice ale acestei substanțe, anume, descompunerea substanțelor calorice, producțiunea de acid carbonic, s-au privit ca condițiuni fundamentale și generale a vieții.

Cu toate acestea, astăzi trebuie să admitem că primele organisme trebuie să se fi dezvoltat înaintea aparițiunii amibelor și chiar a plantelor inferioare, căci este neîndoios că adevărații protiști trebuie să fi fost cei mai puțin pretențioși în ce privește compozițiunea, alimentațiunea, precum și toate condițiunile de existență. În această privință, nu este îndoios că bacteriile corespund cu mult mai mult acestor condițiuni decît amibele, fiind mult mai mici, de o compozițiune chimică și morfologică mai simplă, variind compoziția lor după mediul în care trăiesc, neavînd trebuință de compuși carbonici pentru nutrițiunea lor, mulțumindu-se cu substanțe anorganice, precum sînt hidrogenul sulfuros ,amoniacul sau chiar și azotul aerului, pe care le pot oxida sau transforma pentru a servi nutrițiunii și asimilațiunii lor. Asemenea, pe cînd protoplasma nu poate trăi decît în limite înguste de temperatură, anume bacterii pot trăi la temperatura de 0° pînă la peste 70°. Tot așa microbii au cele mai largi condițiuni de existență în natură, posedă o energie vitală, o proliferabilitate și o variabilitate enormă.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Sînt microbi care trăiesc în condiţiunile cele mai defavorabile, care trăiesc cu aer sau fără de aer, alţii trăiesc numai în ţesuturi vii, alţii în împrejurări în care nici o altă fiinţă vie nu găseşte posibilitatea de a trăi.

Vedem deci, că microbii trebuie puşi pe o treaptă inferioară faţă de cele mai mici plante sau animale; ele însă nici nu intră propriu-zis în acest mare grup de fiinţe, care au fost puse la un loc de Haeckel sub numele de „protişti", şi din care s-ar fi dezvoltat atît animalele cît şi plantele, căci aceşti protişti au condiţiuni mai complicate, mai pretenţioase de existenţă, decît bacteriile. Astfel, cred că ar fi raţional a adăuga la clasificarea lui Haeckel încă o treaptă inferioară şi care într-adevăr ar corespunde trecerii lumii anorganice în cea organică, întocmai cum trecerea lumii organice în cea anorganică este opera bacteriilor. Însă această lume a bacteriilor nu se ridică în seria filogenetică întotdeauna prin regnul protiştilor, ci se poate dezvolta şi în direcţiunea regnului vegetal. Numai într-atita aş face concesiuni botaniştilor, care ar voi să înglobeze microbii în regnul vegetal.

În teză generală însă, trebuie să constatăm că bacteriile nu sînt plante sau ciuperci inferioare, precum s-a afirmat în timpurile din urmă, căci le lipsesc anume caractere ale plantelor, cu toate că microbii au o rudenie evidentă şi cu algele, şi anume cu cianoficeele, atît din punctul de vedere al formei şi al dezvoltării, cît şi al nutriţiunii cu substanţe simple minerale, producîndu-se o adevărată sinteză a moleculului de albumină, din atare substanţe. În schimb, alte bacterii sînt înrudite mai cu seamă cu mucegaiurile, anume cu streptotricheele, care formează un grup de tranziţiune între bacterii şi mucegaiuri. Pe de altă parte, bacteriile prezintă şi forme de trecere către protiştii propriu-zişi, şi anume către protozoare. Astfel, cred că am putut stabili în mod destul de sigur că microbul descoperit de mine, al hemoglobinuriei sau al febrei de Texas, prezintă o mare tranziţiune, prin caracterele sale morfologice şi prin reacţiunile sale chimice. În fine, mulţi microbi prezintă flagele şi altfel de caractere comune cu protozoarele inferioare, printre care aş menţiona în prima linie prezenţa corpusculilor metacromatici descoperiţi de mine la bacterii, precum şi la formele lor de tranziţiune.

Din punctul de vedere al tranziţiunii bacteriilor în mucegaiuri, această trecere este probată mai cu seamă prin anume constatări, care ne interesează mai de aproape şi asupra cărora trebuie să insistăm.

Discuţiunea asupra unei atare legături între bacterie şi mucegai este veche, datînd de la lucrările lui Naegeli, Hallier etc. Greşeala acestor autori era că, presupunînd o trecere între bacterie şi mucegai, au crezut că pot afirma că orice bacterie poate trece în altă bacterie sau chiar în mucegai, sau că bacteriile ar fi numai nişte stadii de dezvoltare a diferitelor mucegaiuri. S-au ridicat în contra acestor vederi greşite botaniştii şi microbiologiştii cei mai distinşi, ca Brefeld, Sachs, Cohn, precum şi Pasteur, Koch şi alţii, care tind a dovedi specificitatea bacteriilor. Însă această reacţiune a mers prea departe, astfel încît Koch şi şcoala lui afirmau că fiecare bacterie patogenă îşi păstrează întotdeauna caracterele sale morfologice, chimice şi biologice. M-am ridicat, unul dintre cei dintîi, în contra acestei concepţiuni prea absolute, arătînd anume pentru microbii holerei, dar şi pentru diferiţi alţi microbi, precum şi acel al tuberculozei, că unul şi acelaşi microb patogen poate să se prezinte sub diferite forme. Astfel bacilul holerei, după felul de nutriţiune şi de cultură, se poate prezenta cînd sub forma rotundă, mai mică sau mai mare, cînd ca bastonaş mai scurt, mai lung, mai subţire, mai gros, cînd ca filament spiral. Aceste cercetări s-au făcut în acelaşi timp, cît şi în urma mea, pentru o serie de alte bacterii, astfel încît astăzi nimeni nu mai insistă asupra constanţei de formă a bacteriilor patogene.

Însă am mers şi mai departe, revizuind diferenţele semnalate de către botanişti, mai cu seamă între bacteriile şi ciupercile superioare, anume, streptotricheele şi *Beggiatoa* reprezintă forme mai înalte ale microbilor, fiind tranziţiuni spre plante superioare. Diferenţa între bacteriile propriu-zise şi între acele forme ar fi că bacteriile inferioare n-ar forma nici ramificaţiuni adevărate, nici n-ar prezenta o deosebire între vîrf şi bază, n-ar forma micelii, nici tuburi particulare de celuloză, care ar caracteriza anume cuperci, precum sînt ascomiceţii. În acelaşi timp, s-au descoperit anume paraziţi la om şi la animale, care aveau şi unele caractere ale bacteriilor şi altele ale ciupercilor superioare. Dintre acestea, ne interesează mai cu seamă aşa-numitul *actinomices*, care prezintă un sistem de fire fine cu o reţea în centru şi raze la periferie, producînd abcese şi tumori, mai cu seamă pe oase.

Examinînd mai de aproape acest parazit, am constatat următoarele: 1) Miceliul prezintă mai mult caracterele unor bacili care se colorează după metode caracteristice pentru anume bacterii (Gram). 2) Am arătat că razele ciupercii conţin nişte spori mai rezistenţi, care servesc pentru păstrarea vitalităţii şi pentru reproducţiune. 3) Aceste îngroşări terminale ale microbilor sînt înconjurate de o substanţă striată, formînd o capsulă de protecţiune în jurul sporilor şi al parazitului. Aceste afirmări au fost aprobate curînd de Boström, sub al cărui nume trec astăzi în parte şi constatările mele, pe cînd numai interpretarea asupra croselor, ca substanţă capsulară şi de protecţiune, trece ca teorie a mea. Prin aceste constatări am arătat totodată că între bacterii şi *actinomices* există o legătură mai strînsă decît se credea pînă atunci. Deja mai înainte (1882),' arătasem şi desemnasem că bacteriile tuberculozei, precum şi ale leprei în anume condiţiuni, se pot ramifica şi pot arăta la extremităţi o îngroşare; apoi Mecinikov şi Straus au constatat de asemenea o înmugurire a bacilului tuberculozei. Aceste fapte însă erau cu totul excepţionale. Cu toate acestea, se vedea din ce în ce mai mult că bacteriile inferioare, în anume condiţiuni de viaţă, şi mai cu seamă în condiţiuni mai puţin favorabile, îşi pot schimba caracterul, formînd ramificaţiuni, măciuci, capsule terminale, întocmai ca la *actinomices*. Îndreptînd atenţiunea mea asupra acestor fapte, am putut găsi din ce în ce mai mulţi microbi la care putem constata o ramificare şi o deosebire între extremitate şi bază. În această ordine de idei, am studiat mai cu seamă un grup de bacterii din cele mai importante pentru om, adică streptococii, arătînd că aceşti microbi reprezintă forme de tranziţiune între microbii cei mai primitivi şi între streptotrichee. Microbii aceştia formează lanţuri. Dacă însă se tulbură diviziunea regulată a microbului, se produc ramificaţiuni şi, împiedicîndu-se dezvoltarea mai departe, se nasc îngroşări, sau butoane, sau măciuci terminale. Am constatat mai departe atare streptococi patogeni capsulaţi, sau mai bine zis aşezaţi în interiorul unor tubi gelatinoşi prin care lanţurile şi ramificaţiunile sînt fixate, aceste forme apropiindu-se de grupul *leuconostoc*. Am descoperit mai departe nişte microbi, adică grupul ascobacteriilor, în care se pot constata cele mai variate forme de creştere şi de diviziune, de ramificaţiuni, de formaţiuni capsulare, arătînd toate trecerile între diferitele forme ale microbului şi ale ciupercilor superioare. Ceea ce caracterizează aceste bacterii, şi aş zice bacteriile în teză generală, este că ceea ce la organisme superioare formează un caracter stabil pentru a deosebi specii, ordine sau chiar clase întregi, se dezvoltă de multe ori la acelaşi fel de microbi, constituind de multe ori caracterele unei varietăţi artificiale şi pasagere. *Putem zice că şi acest caracter, adică variarea*[1]) *caracterelor esenţiale ale formei şi*

---

[1]) Variabilitatea (N. R.).

ale vieții microbilor, constituie o probă importantă pentru inferioritatea acestor microbi, și ne îndreptățește a presupune că microbii sînt acele ființe din care, din cauza unei variabilități extraordinare, puteau ușor să se diferențieze toate celelalte organisme.

Am constatat cel dintîi ramificațiuni pe bacilul difteriei, arătînd totodată că extremitatea acestui bacil are o structură analogă cu măciuca actinomicesului, constatînd o rudenie a acestui microb, anume pe de o parte cu streptococi, pe de alta cu *actinomices*. Chiar la microbii cei mai bine studiați pînă acum și care serveau ca tip bacteriilor propriu-zise, așa spre exemplu la bacilul cărbunelui, am putut constata, prin anume condițiuni de cultură, ramificațiuni și măciuci terminale. În fine, în timpul din urmă, într-o lucrare făcută împreună cu fostul meu elev, dr. Levaditi, am putut arăta că, în anume condițiuni, bacilul tuberculozei poate să-și schimbe caracterele astfel, încît se dezvoltă exact ca și *actinomices*. Același fapt s-a constatat în urmă pentru toată seria microbilor care seamănă cu acest bacil. *Mai cu seamă prin această din urmă descoperire, am făcut să dispară deosebirea dintre bacteriile inferioare și cele superioare și am putut să dărîm cu totul limita sistematică ridicată între bacteriile propriu-zise și ciupercile superioare, astfel încît definițiunea microbilor sau a bacteriilor superioare, trebuie să fie schimbată în mod radical.*

Astăzi, față de cercetările moderne asupra bacteriilor, nu mai putem admite nici un caracter izolat pentru a distinge microbii de ciuperci, căci nici lipsa de ramificațiuni, nici felul înmulțirii, nici lipsa de vîrf sau de bază, nici lipsa unei segmentări, în fine nici caracterele și produsele chimice ale microbilor, nu se mai pot întrebuința pentru diferențiere.

Nu trebuie să credem că din această pricină diferitele forme de microbi ar putea să treacă în diferitele forme ale ciupercilor, cum se credea înainte, ci trebuie afirmat că (întocmai precum diferitele specii ale microbilor nu se pot deosebi printr-un singur caracter) bacteriologia *nu suportă nici un sistem artificial de clasificare*. Trebuie neapărat să deosebim diferiți microbi prin totalitatea caracterelor, precum și prin anume forme și produse caracteristice ; bacteriologia modernă insistă mai cu seamă asupra celor din urmă caractere, afirmînd că un anume microb, producînd o boală sau o fermentațiune specială, cultivîndu-se exact în aceleași condițiuni în care a produs boala sau alte fenomene caracteristice, trebuie să se prezinte întotdeauna sub aceeași formă, producînd aceeași boală sau aceleași fenomene.

După părerea mea însă, această concepțiune, deși acceptabilă în teză generală, de multe ori nu se poate aplica în practică, căci cum am zis, microbii sînt foarte variabili, și de multe ori nu stă în puterea noastră a reproduce exact condițiunile în care microbii își desfășoară o anume acțiune.

Astfel există microbi care produc totdeauna una și aceeași boală. *Însă nu încape îndoială, că cea mai mare parte a microbilor patogeni produc diferite boale, sau după ce au produs o boală își pierd cu totul însușirea de a mai produce aceeași boală.* Aceşti din urmă microbi sînt însă mult mai neglijați de către bacteriologi ; cu toate acestea ei probează că, cu toate metodele fine bacteriologice, în cele mai multe cazuri, nu sîntem în stare de a păstra anume caractere ale microbilor. Alte caractere sînt însă mai stabile și se adresează la grupe mai mari de microbi, dar tocmai acele caractere sînt de multe ori comune și pentru microbi și pentru ciupercile superioare. Așa spre exemplu, am putut constata că din acest punct de vedere streptotricheele, și anume actinomicesul, stau mai aproape de microbi decît alți microbi de același fel ; am putea zice că microbul tuberculozei stă mai aproape de streptotrichee și de anumite forme de actinomicoză decît de ceilalți bacili. Astfel multe streptotrichee se colorează în același mod particular ca și bacilul tuberculozei, adică bacilul tuberculozei se poate distinge prin colorațiune, de aproape toți ceilalți bacili, dar prin această colorațiune nu se poate distinge de multe streptotrichee. S-a constatat de mult că tuberculina, adică substanțele extrase din bacilul tuberculozei, produce la bolnavii de tuberculoză o anumită reacțiune, pe cînd ea nu dă nici o reacțiune la alte boale bacteriene ; dar această substanță produce o reacțiune și la oamenii atinși de actinomicoză.

Este încă de discutat în ce fel să se numească și să se grupeze bacteriile superioare sau formele de trecere între bacterii și ciuperci. Noi, deocamdată, împreună cu mulți alți autori, le vom numi streptotrichee. Formele de trecere între unele și altele sînt bacilul tuberculozei și microbii asemănători. Începînd cu bacilul tuberculozei există o serie filogenetică aproape neîntreruptă, care merge pînă la bacteriile cele mai simple. În această serie se cuprinde, cel puțin după cercetările mele, grupul difterideelor, al streptococilor, al diplococilor, al cocilor și al microbacteriilor.

În ce privește importanța streptotricheelor, ele formează paraziți vegetali și animali ; mai mult ne interesează actinomicesul, această ciupercă radiată, care vegetează deasupra diferitelor graminee și,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

împreună cu spicul grînelor, intră în gură, la animale și la om și produce abcese și tumori. Este curios că la noi în țară actinomicoza este foarte rară la om și chiar destul de rară și la vite.

S-a constatat încă o serie de streptotrichee, formînd de asemenea colonii ca actinomicesul, însă fără a forma raze: *streptotrix*. În acest grup mai intră *cladotrix* și *leptotrix*, specii care sînt însă mai puțin caracteristice și probabil intră deja în grupul bacteriilor propriu-zise, al schizomiceților.

Printre actinomiceți, s-au descris mai multe forme care produc boale la om și animale; fiecare din acestea trebuie privită ca o individualitate aparte. De asemenea, printre diferitele varietăți ale streptotrixului, există mai multe forme patogene; astfel s-au descris concrețiuni ale căilor lacrimale provenite de la acești microbi, apoi Nocard descrie un *streptotrix* producînd o boală a boului din Guadelupa, formîndu-se niște abcese sub piele. S-a mai constatat atare abcese și la cîini; alți streptotricși s-au găsit în boale inflamatorii și în abcese la iepurii de casă, apoi la capre, la cai.

Interesantă este ciuperca care produce așa-numitul picior de Madura, pe care am studiat-o mai de aproape și care produce abcese și distrucțiuni ale picioarelor, mai cu seamă în India. Aceste studii m-au condus la convingerea, că nu este posibil a face o deosebire esențială între diferitele bacterii superioare, anume, că grupul de tricomiceți sau de ciuperci inferioare nu poate să fie împărțit, cum vor autorii, în diferitele specii: 1) *Actinomices*, 2) *Streptotrix*, 3) *Cladotrix*, 4) *Leptotrix*, din simpla cauză că aceste deosebiri se bazează pe niște caractere cu totul nestabile. Așa am arătat că și bacteriile produc ramificațiuni adevărate, astfel încît dacă nu s-au constatat în mod ordinar astfel de ramificațiuni la *cladotrix* și *leptotrix*, nu este nici o îndoială că ele posedă astfel de ramificațiuni, precum m-am putut convinge dintr-o cultură de *cladotrix* și din examenul unui *leptotrix*. Mai departe, am putut arăta că *Streptotrix Madura*, în anume condițiuni nu produce ramificațiuni, ci pseudoramificațiuni. Nu numai atît, dar și dezvoltarea și structura culturilor artificiale ale diferitelor *actinomices*, streptotrichee, cladotrichee, și chiar ale microbilor din grupul bacilului tuberculozei, prezintă analogii atît de mari, încît nu este îndoială că toate caracterele distinctive presupuse pînă acum pentru aceste forme nu există, astfel încît pentru diferențierea acestor diferite forme nu ne rămîne decît, după cum am zis mai înainte, constatarea tuturor caracterelor ce prezintă aceste diferite forme, în aceleași condițiuni de existență, adică studiate în mod paralel.

Examinate din acest punct de vedere, aceste microorganisme aparţin unui singur grup mare, grup care însă nu poate fi împărţit în grupe mai mici sau în specii, cum vor autorii, ci fiecare membru din acest grup este o individualitate sau o varietate naturală, ale cărei caractere se pot schimba în anume condiţiuni, dar totalitatea caracterelor va rămîne stabilă şi va caracteriza îndestul fiecare individ sau varietate. Putem distinge neapărat în interiorul acestui grup o serie de tranziţiuni, începînd cu forme care stau foarte aproape de bacteriile inferioare, apoi forme care se deosebesc din ce în ce mai mult, la care anume, caracterele speciilor mai înalte se pronunţă din ce în ce mai mult, devenind din ce în ce mai stabile, pînă ce ajungem la forme care prezintă o asemănare evidentă cu ciupercile inferioare.

Am crezut interesant a aduce înaintea academiei aceste studii şi chestiuni, care nu interesează numai pe medic sau pe bacteriolog, ci sînt menite a arunca mai multă lumină [asupra] originii lumii organice, *arătînd că noţiunile curente asupra condiţiunilor vieţii sînt mult modificate, în sensul unei simplificări a condiţiunii de existenţă, precum şi a unei variabilităţi atît de mari, încît la aceste fiinţe inferioare, clasificarea, şi anume stabilirea speciilor, devine aproape imposibilă.*

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IMPORTANȚA BACTERIOLOGIEI ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

Descoperirile epocale asupra microbilor au modificat în mod radical anatomia patologică, care pînă atunci s-a ocupat aproape exclusiv cu descripțiunea, cu morfologia leziunilor pricinuite de boală. Cu toate acestea putem afirma că anatomia patologică a contribuit mai mult decît orice altă doctrină, la crearea erei bacteriologice; bacteriologia însă a transformat-o într-o știință mai înaltă, care nu se mai mulțumește cu descrierea leziunilor, ci se ocupă în prima linie cu cauzele boalelor în raport cu sediul și cu înfățișarea lor. Această transformare aș putea zice că datează de la 1875 pînă la 1882, și cred că nu greșesc dacă fixez începutul erei bacteriologice în această epocă, căci cu toate că deja înainte, botaniștii, chimiștii și patologiștii au făcut multe cercetări importante asupra microbilor, totuși de-abia atunci s-au publicat deodată în Franța și mai cu seamă în Germania, metode exacte științifice și descoperiri generale și absolut convingătoare, cercetări care au arătat toată întinderea și importanța bacteriilor în natură și mai cu seamă în producerea boalelor. În această categorie intră admirabilele lucrări ale lui Pasteur asupra berei și vinului, asupra vibrionului septic, a holerei găinilor, a furunculului, cercetările lui Davaine asupra cărbunelui, lucrările lui Koch asupra etiologiei infecțiunii prin plăgi, a cărbunelui și asupra tehnicii bacteriologice, studiile lui Chauveau asupra predispozițiunii și a imunității, ale lui Cohn, Brefeld, Sachs, van Tighen, în ce privește istoria naturală a microbilor, descoperirea microbilor febrei tifoide și leprei (Eberth, Hansen), cunoașterea bacilului holerei și al tuberculozei de către Koch, lucrările școalei germane asupra

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

microbilor din apă, din aer şi din pămînt, precum şi studiile lui Pasteur asupra turbării şi descoperirea bacilului difteriei din partea lui Löffler.

Anii următori au adus descoperirile cele mai surprinzătoare din toate părţile, aşa că în anul 1884 ne-am putut gîndi, dl. profesor Cornil şi eu, de a întruni toate cunoştinţele noastre asupra microbilor într-o lucrare mare, alcătuită anume în vederea transformării anatomiei şi histologiei patologice prin această ştiinţă nouă. În adevăr, cele mai însemnate lucrări bacteriologice erau bazate pe examenul cadavrului şi al ţesuturilor, unde am căutat să găsim probele netăgăduite că microbii care se găsesc în cadavre şi în ţesuturile bolnave constituie în adevăr cauza boalei şi a morţii. Cu toate cunoştinţele căpătate pînă la alcătuirea lucrării noastre, mai existau foarte multe lacune, aşa încît a trebuit o muncă gigantică din partea noastră pentru a putea forma un edificiu complet şi bine întemeiat. Pe baza experienţelor întreprinse, mai cu seamă însă pe baza studiilor noastre anatomo-patologice şi histologice, am putut stabili în mod definitiv microbii care trăiesc în jurul nostru şi la suprafaţa corpului, apoi care sînt porţile lor de intrare, căile pe care se propagă, condiţiunile care fac ca bolile să se localizeze într-un anume organ sau să se generalizeze. Am constatat apoi raporturile microbului cu ţesuturile organismului, reacţiunea sau lupta organismului cu microbii, aşa că deja atunci am arătat rezervele noastre faţă de teoriile lui Mecinikov, care credea că poate rezuma toată lupta microbilor cu organismul şi întreaga histologie patologică a boalelor infecţioase prin aşa numita fagocitoză, adică prin anume celule ale organismului, destinate a se lupta cu microbii şi a-i înghiţi.

Bazîndu-ne în lucrările noastre mai mult pe cercetările întreprinse asupra cadavrelor omeneşti¹) am putut constata, că agonia, putrefacţiunea şi microbii care intră după moarte în interiorul ţesuturilor, nu

---

¹) V. Babeş et A. V. Cornil, *Les bactéries et leur rôle dans l'étiologie, l'anatomie et l'histologie pathologique*, 3-ème édition, Paris, 1890, t. I, cap. VIII, p. 225. — V. Babeş, *Techniques des autopsies pratiquées sur l'homme en vue de la recherche des bactéries*, Archives roumaines de médecine et de chirurgie, 1887. — V. Babeş, *Raport asupra autopsiilor şi cercetărilor mai interesante făcute în spitalele civile*, I, Bucureşti, 1888, Imprimeria Statului, 28 p. — V. Babeş, *Raport asupra autopsiilor mai interesante făcute în spitalele civile*, II, Bucureşti, 1891, Imprimeria Statului, 68 p. — V. Babeş, *Raport asupra autopsiilor mai importante făcute în spitalele civile în cursul anului 1889—90*. Analele Eforiei spitalelor civile din Bucureşti, 1895, vol. I, fasc. 6. — V. Babeş, *Les maladies infectieuses en médecine légale*, Annales d'hygiène publique et de médecine légale, 1899. (Reprodus în romîneşte în: *Putrefacţia din punctul de vedere medico-legal şi igienic*, de prof. dr. M. Minovici, Bucureşti, 1899, p. 75—88). — V. Babeş, *Epidemiile asociale*, Analele Academiei Romîne, seria II, vol. XXIV, Bucureşti, 1901 (N. A.).

sînt în stare să micşoreze valoarea rezultatelor obţinute, căci examenul făcut la omul viu a dat aceleaşi rezultate. Numai în urmă mai mulţi autori care n-au fost anatomo-patologişti, ci experimentatori, au căutat să micşoreze valoarea cercetărilor bacteriologice făcute la cadavru. Sigur că se ştia de mult că dacă nu lucrăm cu multă scrupulozitate, se pot confunda microbii care au intrat în organism în timpul agoniei sau după moarte, luîndu-i drept cauză a morţii. S-a afirmat că trebuie părăsită orice cercetare la cadavru, din cauza erorilor ce s-ar putea produce. În adevăr s-a constatat la animale, că în agonie, diferiţi microbi pătrund în organele interne, şi anume microbii comuni ai putrefacţiunii, coli şi proteul; cînd animalele au murit de asfixie, se înmulţesc în organism microbii anaerobi, mai cu seamă microbul septic al lui Pasteur. Cu cît mai lungă e agonia, cu atît mai mulţi microbi pătrund în cadavru. Este însă interesant faptul că, după moarte, o mare parte din aceşti microbi se distrug şi nu se mai găsesc în organism. Cîteodată microbii care pătrund în organism în agonie sau în timpul putrefacţiunii sînt dintr-aceia care produc şi boala; în acest caz anume, cercetările noastre au avut nevoie de mari precauţiuni, spre a putea constata că nu microbii aceştia sînt cauza morţii, ci că au pătruns în organism în timpul agoniei sau chiar după moarte.

În această privinţă am găsit multe fapte interesante şi anume că omul viu conţine cîteodată microbi latenţi, ... care nu se înmulţesc în timpul vieţii, însă în agonie, iar după moarte inundează organismul întreg. Am constatat că unii microbi patogeni care în timpul vieţii omului nu se răspîndesc în organism — microbii difteriei, ai holerei, ai cistitelor, ai diferitelor afecţiuni intestinale, ai anghinelor etc. — fac o adevărată invaziune în agonie şi după moarte. În agonie şi mai cu seamă după moarte, microbii pătrund înainte de toate în băşica urinară şi în ţesuturile din jurul ei; microbii aflaţi în regiunile profunde ale faringelui pătrund foarte curînd după moarte în amigdale, în bronhiile mai mici, în cavitatea craniană, în meninge şi chiar în creier. De asemenea se găsesc microbi curînd după moarte în sîngele inimii şi al vaselor mari. Trebuie deci să evităm a judeca după microbi care s-au dezvoltat în meninge, în creier, în inimă, în sîngele vaselor mari sau în băşică, atunci cînd facem un examen bacteriologic după moarte.

Am mai observat că la animale mici şi în genere la animalele de laborator, microbii pătrund în organism mai repede, în agonie sau după moarte, decît la om. Atunci cînd cadavrele sînt expuse căldurii, precum se întîmplă în timpul verii, microbii putrefacţiunii se găsesc de multe ori în organism, pe cînd iarna am putut constata că multe organe rămîn sterile, chiar 24 ceasuri după moarte. Prin urmare, dacă moare cineva în mod subit, accidental, fără să fi suferit de vreo boală infecţioasă, organele vor fi de obicei sterile, pe cînd atunci cînd cineva sucombă în urma unei boale infecţioase, vom găsi în anumite organe, microbii acestei boale. Se înţelege că mulţi dintre aceşti microbi se mai pot înmulţi după moarte, aşa că-i vom găsi mai răspîndiţi decît au fost în timpul vieţii. În alte cazuri, din contră, microbii care au produs boala dispar repede după moarte din organism.

Aceste fapte le-am constatat în sute de cazuri, astfel că am putut stabili nu numai microbii care produc boalele infecţioase prin distribuirea lor în organism, ci şi anumite asociaţiuni microbiene. Am arătat anume, că aproape toate boalele infecţioase, la un moment dat, se asociază cu alţi microbi spre a distruge organismul. Aceşti microbi de asociaţiune pătrund, sau prin calea prin care au intrat cei dintîi, sau prin pierderile de substanţă, ulceraţiuni şi gangrene la care au dat naştere agenţii patogeni primitivi, permiţînd astfel o asociere de diferiţi microbi.

La primul congres pentru studiul tuberculozei, care a avut loc la Paris în anul 1888, am expus vederile mele asupra asociaţiunii microbiene în tuberculoză, pe care o constatasem de altfel cu mult timp înainte, şi fără care nu ne putem explica mersul şi forma multor tuberculoze.

Autorii care au susţinut că nu se pot trage concluziuni din examenul bacteriologic la cadavru şi aceia care au împărtăşit ideea iniţială a lui Koch, cum că tuberculoza se explică în toate manifestaţiunile sale numai prin acţiunea bacilului tuberculozei, au combătut vederile mele, dar foarte curînd s-a putut constata, prin examenul făcut la omul viu sau la animale, că toate afirmările mele au fost exacte şi că niciodată n-am fost indus în eroare de microbii putrefacţiunii în aprecierile mele asupra asociaţiunilor microbiene. Cu alte cuvinte, cercetările mele asupra asociaţiunilor microbiene au fost confirmate de autorii care au controlat şi pe organismul viu faptele descrise de mine.

Cu toate acestea, mulţi autori au ezitat de a aprecia la justa ei valoare descoperirea mea asupra asociaţiunilor microbiene, revenind într-una asupra insuficienţei examenului bacteriologic la cadavru. Această obiecţiune sigur că nu era îndreptată împotriva persoanei mele, ci se bazează tocmai pe cercetările făcute la animale, unde în adevăr, putrefacţia tulbură de multe ori rezultatele cercetărilor bacte-

BCU Cluj Central University Library

riologice. Pe de altă parte, metoda mea, descrisă deja în 1887, asupra examenului bacteriologic al cadavrelor, de obicei nu era urmată de acești autori, așa că rezultatele insuficiente pe care le-au obținut, se datoresc faptului că și metodele cu care au lucrat au fost insuficiente.

Tehnica noastră de autopsii în vederea cercetărilor bacteriologice o putem rezuma în cele următoare, descrise în „Archives roumaines de médecine et de chirurgie", precum și în opera noastră, *Les Bactéries.*

Am arătat mai sus că cercetările nu se practicau decît în cazuri excepționale, pe cînd eu am insistat ca acest examen să se facă la toate autopsiile, mai cu seamă cînd moartea a fost datorită unei boale infecțioase. În aceste cazuri trebuie să luăm anumite precauțiuni, trebuie să lucrăm foarte curat ca să nu introducem nimic străin în organism. Cadavrul trebuie păstrat la frig și autopsiat cît se poate de curînd după moarte. În cele mai multe țări, autopsia se poate face pe răspunderea profesorului de anatomie patologică, scurt timp după moarte, iar în Franța autopsiile se fac, mai cu seamă în timpuri de epidemii, curînd după ce bolnavii au încetat din viață.

Cadavrul se spală cu sublimat, iar apa de care ne-am servit este de asemenea o soluțiune slabă de sublimat. În anumite cazuri instrumentele trebuie să fie sterile, iar lichidele din cavități se iau dintr-un loc depărtat de la inciziunea făcută; porțiuni din aceste lichide se iau cu seringa Pravaz ori într-o eprubetă sterilă, făcîndu-se experiențele cît se poate de repede. Pe masa de autopsie arde o lampă de spirt în felul acelora de care se servesc frizerii la încălzirea fierului de frizat; flacăra este longitudinală, iar în locul fierului se pune un cuțit ordinar care se menține în stare incandescentă; la această flacără se pot arde niște foarfece ordinare cu mîner lung sau o pensă. În fine, se sterilizează la această flacără acul de platină destul de gros, turtit și ascuțit la extremitate, fixat pe o baghetă de sticlă. La fiecare autopsie care se face în afară de laborator se aduc o cantitate — cel puțin 20 — de eprubete cu diferite substanțe nutritive, cel puțin 4 tuburi de geloză zaharată în strat înalt, 2 tuburi de gelatină, 2 tuburi cu bulion, 2 cu cartofi cu glicerină și restul cu geloză glicerinată și preparată cu lichid ascitic de la om. Pe aceste substanțe cresc într-adevăr aproape toți microbii cunoscuți, mai cu seamă dacă adăugăm și puțin sînge lichid, de iepure, de porumbel sau de om.

Întotdeauna mai avem cu noi un borcan cu alcool formolizat, în care punem bucățile luate din diferite organe, spre a le supune examenului histologic. Lamele ne servesc pentru examinarea sucurilor, care adesea ne sînt de folos în găsirea microbilor; dintr-un cadavru se fac cel puţin o duzină de lame şi tot atîtea însămînţări în eprubetele cu mediile amintite mai sus. De multe ori sucurile sînt culese în eprubete sau pipete sterile şi se întrebuinţează încă în aceeaşi zi la facerea experienţelor la animale.

În ce priveşte însămînţările, cred că este de cea mai mare importanţă, ca ele să se facă într-un anumit mod. Dacă de exemplu voim să luăm din peritoneu, trebuie să atingem cu acul roşit la foc, trecînd prin flacără şi mînerul său de sticlă, o parte a peritoneului care se descoperă numai în momentul cînd o atingem cu acul roşit. Pentru acest scop ridicăm spre exemplu o ansă intestinală, avînd grija ca să nu curgă acolo lichidul peritoneal care a fost expus. Însămînţăm apoi un tub cu o substanţă întinsă în mod oblic pe o suprafaţă mare, spălînd înainte de toate acul în lichidul de condensaţiune, după care facem cîteva strie lungi longitudinale.

Dacă în peritoneu există puroi sau substanţe fecale, acul se sterilizează din nou, se introduce în tubul însămînţat, luîndu-se de acolo o urmă diluată din materialul care a servit la însămînţare; însămînţăm apoi în acelaşi mod un al doilea şi un al treilea tub.

Atunci cînd lichidul peritoneal nu este purulent ci clar, facem însămînţarea celui de al doilea tub fără sterilizarea prealabilă a acului. Cînd nu este nici o îndoială cum că peritoneul ar fi infectat, se însămînţează un singur tub în modul arătat mai sus.

În acelaşi mod procedăm la însămînţările pe care le facem din sînge, din lichidul cefalorahidian, din ficat, din splină şi din rinichi. De obicei ajunge un singur tub însămînţat cu excepţiunea focarelor patologice, purulente sau gangrenoase, unde avem nevoie de mai multe diluţiuni. De asemenea trebuie să avem cel puţin trei diluţiuni la însămînţările pe care le facem din conţinutul vezicei urinare, al intestinelor, din amigdale, bronhii etc.

Pentru a examina un organ mai mare, cum ar fi pulmonul, ficatul, splina etc., atingem sau suprafaţa sau secţiunea făcută cu cuţitul roşit la flacără, şi apoi introducem acul, evitînd vasele mai mari sau bronhiile la pulmoni, în caz că nu voim să luăm anume lichid din aceste canale. Însămînţările se fac în modul arătat.

Nu pot insista în acest loc asupra diferitelor procedee speciale pentru fiecare organ. Pot însă să afirm în teză generală că experienţa ne va orienta în curînd asupra organelor care trebuie examinate în mod special în diferitele cazuri, precum şi asupra diluărilor necesare ale materialului, aşa ca să putem obţine rezultatul dorit.

Dacă lucrăm după această metodă, care este cit se poate de simplă, ne putem convinge că în timpul iernii cadavrele nu conţin microbi în organele lor interne decît în acele cazuri, în care microbii deja în timpul vieţii au putut pătrunde în interiorul organismului. Însă acest fapt se va putea constata numai atunci, cînd ţinem seama de toate restricţiunile pe care le-am amintit mai sus. Astfel, ştim că în agonie sau îndată după moarte, microbul invadează meningele şi inima; nu ne vom servi deci de microbii obţinuţi din însămînţările făcute din meninge sau din sîngele inimii, spre a judeca asupra rolului microbilor.

Dacă urmărim literatura care există asupra acestei chestiuni, vedem că aceia care neagă importanţa bacteriologiei la cadavru au procedat aşa cum nu trebuiau s-o facă.

De obicei cercetătorii aceştia au introdus nişte pipete sterilizate tocmai în sîngele cordului, în lichidul peritoneal sau în canalul cefalo-rahidian; făcînd culturi cu cantitatea relativ mare de lichid pe care au obţinut-o din aceste locuri, se înţelege că astfel au găsit cîteodată un număr mare de microbi, care nu au nimic a face cu moartea şi cu boala respectivă. Autorii aceştia, dacă ar fi procedat după metoda mea, desigur că n-ar fi găsit microbi în organele interne ale indivizilor care n-au murit de boale infecţioase, tot aşa precum n-ar fi găsit microbii putrefacţiunii, puţine ore după moarte, la indivizii morţi de boale infecţioase. Nu pot decît să recomand în modul cel mai călduros ca anatomiştii şi bacteriologii să întrebuinţeze metoda recomandată de mine, în care chip se vor putea convinge de exactitatea afirmaţiunilor mele.

Examinînd după aceste metode autopsiile făcute în anii din urmă, am demonstrat rezultatele bacteriologice înaintea Societăţii Anatomice din Bucureşti şi toţi membrii s-au putut convinge că şi după 24 de ore de la moarte, organele au fost găsite sterile atunci cînd se întrebuinţa procedeul meu. Niciodată nu s-au găsit microbii putrefacţiunii, despre care se pretinde că ar invada organismul, împiedicînd orice cercetare bacteriologică. Îmi pare bine că am putut convinge şi pe aceia dintre colegi care au lucrat în institutele mari din străinătate şi care s-au întors cu astfel de prejudicii.

Am arătat însă cu această ocaziune şi alt fapt de mare importanţă în această ordine de idei. Întocmai după cum prin metoda mea nu se găsesc microbi în organele interne ale indivizilor care n-au suferit de boale infecţioase, tot aşa se găsesc totdeauna în organele interne, la aceia care au murit de astfel de boale.

Nu se găsesc însă microbii putrefacţiunii, aşa cum afirmă unii autori, ci microbii cunoscuţi ai boalei, asociaţiunile microbiene despre care se ştie că complică aceste boale, sau în fine microbi nedescrişi încă, care desigur au un rol important în producerea boalei sau a morţii, deci microbii care, precum am spus, n-au nimic a face cu microbii putrefacţiunii.

Cercetările acestea fac ca zilnic să se descopere microbi patogeni pentru om care, singuri sau în asociaţiune cu alţi microbi, produc boala sau moartea. Ceea ce însă ne-a împiedicat mult în exploatarea acestui cîmp atît de fertil de cercetări, este cantitatea cea mare de culturi, de animale, de aparate şi de instrumente de investigaţiune pe care le reclamă aceste cercetări ; mai cu seamă însă se cerea ca personalul institutului să fie convins de importanţa acestui studiu. Trebuie însă să constat cu regret, că personalul acesta a fost mult timp preocupat de afirmaţiunea autorilor străini asupra nesiguranţei acestor studii, dar nici mijloacele institutului, al cărui buget a fost redus de la 35 000 la 7000 lei şi care de la înfiinţarea sa n-a mai fost înzestrat cu aparate şi instrumente mai moderne, nu ne-au permis continuarea acestor studii, care de altfel au stabilit renumele institutului nostru. Aceste studii vor trebui reluate cu atît mai repede, cu cît sînt sigur că în curînd lumea ştiinţifică se va convinge de valoarea imensă a acestor studii, le va relua, şi cu mijloacele bogate de care dispune, va trage toate concluziunile şi va descoperi toţi microbii care produc boale interne a căror cauză este încă necunoscută.

Se poate ca unul sau altul să se întrebe care ar fi rezultatul practic al acestor cercetări ? Am amintit deja la început, că una din descoperirile cele mai importante ale bacteriologiei moderne este aceea a asociaţiunilor bacteriene. Deja înaintea cercetărilor noastre, existau cîteva cazuri în care autorii au descris ca nişte curiozităţi faptul că în unele boale infecţioase s-au găsit mai multe feluri de microbi. Nimeni însă n-a dat vreo importanţă acestor combinaţiuni, pînă ce n-am venit cu sute de autopsii, prin care am arătat nu numai frecvenţa asociaţiunilor bacteriene, ci şi toată importanţa lor pentru diagnosticul, tratamentul şi terminarea boalei. Cercetările ulterioare întreprinse de alţi autori au confirmat constatările mele, revărsînd lumină asupra multor puncte obscure în simptomatologia, diagnosticul şi tratamentul boalelor.

Studiul bacteriologic al cadavrului m-a pus în stare să arăt rolul pe care-l au microbii în producerea boalei şi a morţii, ceea ce de bună seamă nu s-ar fi putut stabili pe altă cale. Aşa, de exemplu, am studiat însemnătatea asociaţiunilor microbiene în tuberculoză, ceea ce a fost necunoscut pînă la cercetările noastre. Pentru a arăta importanţa acestei chestiuni, vom cita cîteva din concluziunile raportului prezentat primului congres pentru studiul tuberculozei, în 1888 la Paris.

Într-un singur an s-au găsit, la examenul sistematic al unui număr de 93 autopsii făcute la copii, 65 cazuri de tuberculoză a ganglionilor. Numai de 15 ori s-a găsit singur bacilul lui Koch. La 52 autopsii cu tuberculoza foarte întinsă, în legătură cu leziunea mortală bacilul Koch a fost găsit singur numai de zece ori. De asemenea în 25 cazuri din 42, tuberculoza era predominantă, însă în toate aceste cazuri s-au găsit şi alţi microbi pe lîngă bacilul lui Koch.

Microbii care complică tuberculoza, cel puţin la copii, fac parte mai cu seamă din grupul bacteriilor supuraţiunii. În cea mai mare parte a cazurilor, se găseşte streptococul piogen. Acest streptococ prezintă o virulenţă variabilă, în raport cu intensitatea boalei. Mai cu seamă în cazurile în care s-a format un abces cazeo-purulent metastatic, sau în abcesele mai mult sau mai puţin cronice, se găseşte, pe lîngă bacilul tuberculozei, stafilococul auriu şi alb, adesea însoţit de streptococul piogen.

În gangrena focarelor de tuberculoză sau în ulceraţiunile mucoaselor, există cu sau fără bacteriile puroiului, bacili saprogeni mai mult sau mai puţin virulenţi, sau mai ales bacterii speciale care se generalizează în întregul organism, producînd mai cu seamă hemoragii sau distrugerea rapidă a produselor tuberculoase. Bacilii tuberculozei se dezvoltă şi se înmulţesc în mod paralel, cu mare abundenţă. Este deci vorba în aceste cazuri de o complicitate evidentă între bacteriile speciale ale tuberculozei şi acelea care îi sînt străine.

În pneumoniile tuberculoase lobare sau lobulare, adesea şi în pleurezia, în peritonita şi în meningita tuberculoasă, se găsesc adesea alţi microbi pe lîngă bacilul lui Koch. Aceşti microbi adăugaţi sînt mai ales acei care posedă facultatea de a produce ei singuri aceste boale, adică pneumoniile, pleureziile, peritonitele şi meningitele; ei sînt, microbul lanceolat capsulat, mai rar al lui Friedlaender, un alt microb capsulat, stafilococul auriu sau un alt microb special.

Am observat două cazuri de pielită tuberculoasă combinată cu blenoragie. Această boală a fost apoi cauza unor recrudescenţe şi poate şi a localizaţiunii tuberculozei în sistemul urogenital.

În tuberculoza totală a vaselor şi a articulaţiunilor, există adesea o complicaţiune, produsă de streptococul piogen, care apoi se găseşte de obicei generalizat în organismul întreg.

Într-un caz de boala lui Pott, am găsit numai acest streptococ.

În aproape toate cazurile mortale de scarlatină şi de pojar, a existat o tuberculoză a ganglionilor intestinali, care de multe ori au fost punctul de plecare al unor infecţiuni secundare datorite streptococului şi care, din ganglioni, s-au răspîndit în rinichi şi în splină. În alte observaţiuni, s-a dezvoltat în urma unui pojar o pneumonie specifică centrală albă, pornind dintr-un ganglion ramolit şi conţinînd bacilul lui Koch şi un streptococ. Altă dată un ganglion gangrenos cu cantităţi mari de streptococi şi bacili saprogeni a devenit punctul de plecare al unui flegmon sau a unei inflamaţiuni a seroaselor, a unei septicemii.

În multe leziuni tuberculoase am găsit specii noi, de multe ori patogene, de microbi.

Tuberculoza copiilor se comportă deci ca o asociaţiune microbiană, bacilul tuberculozei uşurînd intrarea altor microbi. În anumite cazuri, anumite bacterii, intrînd în focarul tuberculos, favorizează cultura bacilului Koch, aşa că microbii asociaţi capătă în acelaşi timp proprietăţi septice. În alte cazuri, rolul microbului secundar este de a forma cu bacilul tuberculozei, ţesuturi patologice speciale. În teză generală, se poate spune că la copii, tuberculoza este leziunea primitivă, iar invaziunea secundară produce o agravare a procesului tuberculos. De multe ori bacilul tuberculozei există singur în focarul tuberculos, pe cînd microbii secundari s-au generalizat în organism, producînd piemii, septicemii, hemoragii şi degenerescenţa organelor. În fine, am putut constata că tuberculoza latentă incapsulată, foarte frecventă la copii, se deşteaptă şi devine gravă, sub influenţa microbilor asociaţi.

Am arătat altă dată [1]) că nu toate epidemiile sînt specifice; ele nu sînt întotdeauna cauzate de microbi care în orice împrejurare produc aceeaşi boală, ci că de multe ori, avem a face cu epidemii produse de microbi banali, producînd sau asociind cînd una, cînd altă boală. Aşa de exemplu, în epidemiile spitaliceşti, care dau o mortalitate foarte mare, microbii banali ai supuraţiunii, care n-au nici o specificitate, capătă o exaltaţiune a virulenţei lor; lovind bolnavi care suferă de o boală oarecare infecţioasă sau caşectizantă, stafilococul auriu, streptococul, un microb saprogen etc., poate fi punctul de plecare al unei epidemii, cu toate că nici afecţiunea primitivă, nici infecţiunea ulterioară, considerate izolat, n-au caracter epidemic. Tot aşa, am descris epidemii streptococice avînd caracterul septicemiilor hemoragice şi care se iveau cel mai adesea în urma boalelor exantematice, precum este scarlatina;

---

[1]) Congresul francez de medicină din Bordeaux, 1895 (N. A.).

streptococul, a cărui prezență este aproape constantă la scarlatinoși, capătă o virulență exagerată și specială, pe care o manifestează prin tendința la hemoragii și prin creșterea mortalității. Ceea ce ni se pare și mai important, e că de multe ori, avem a face cu epidemii asociate, așa precum am studiat în iarna anului 1900—1901, cu ocaziunea unor autopsii făcute cadavrelor unor țigani care erau stabiliți în jurul gropilor lui Mincu și Ouatu și în cartierul Teilor, care, pe lîngă bacilul lui Pfeiffer, au prezentat serodiagnosticul lui Widal, însă fără să se fi găsit cea mai mică leziune de febră tifoidă sau să se fi putut descoperi bacilul lui Eberth. Trebuie să admitem că în aceste cazuri, a existat și un element ascuns reprezentînd infecțiunea primitivă, al cărei microb nu s-a găsit, și că pe această boală s-a grefat bacilul lui Pfeiffer, probabil și acela al lui Eberth, acesta din urmă, din cauza unor circumstanțe particulare neînmulțindu-se destul pentru a crea leziunile febrei tifoide și spre a invada sîngele. Se poate chiar să nu fi existat o infecțiune specifică primitivă — tifos exantematic sau altceva — ci numai o lipsă de rezistență a unor organe slăbite prin condițiuni igienice defectuoase, lipsă de rezistență care a putut permite invaziunea microbilor, precum bacilul lui Eberth sau al lui Pfeiffer. În tot cazul, observațiunile noastre demonstrează însemnătatea asociațiunilor microbiene, pînă și în epidemii.

Rămîne, în fine, să mai amintesc importanța examenului bacteriologic al cadavrelor din punctul de vedere medico-legal ¹), unde de multe ori am reușit a arăta că moartea criminală în mai multe cazuri celebre, n-a fost decît rezultatul unor boli infecțioase.

---

¹) V. Babeș, *Les maladies infectieuses en médecine légale*, Annales d'hygiène publique et de médecine légale, 1899. Reprodus în romînește în *Putrefacția din punctul de vedere medico-legal și igienic* de prof. dr. M. Minovici, București, 1899, p. 75—87 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

OBSERVAȚII ASUPRA DESCOPERIRII PARAZITULUI HEMOGLOBINURIEI BOILOR (FEBRA DE TEXAS, TRISTEZA ETC.) ȘI AL „CÎRCEAGULUI“ OILOR

Numai după o lungă ezitare m-am hotărît să iau din nou cuvîntul în propriul meu interes, și anume a mă apăra față de diferiți cercetători însemnați, care, fără a pune în discuție prioritatea mea în descoperirea, în anul 1888, a parazitului boalelor susmenționate, totuși micșorează valoarea cercetărilor mele, precum și pentru a prezenta cîteva noi experiențe asupra parazitului și asupra boalelor provocate de acesta.

Diminuarea valorii constatărilor mele se întemeiază pe de o parte pe cunoașterea lor insuficientă, deși cercetările mele au fost publicate de mai multe ori [1]) în limba romînă, franceză și germană, iar pe de alta, pe faptul că adesea comunicările mele erau prea scurte. Lucrarea mea *Asupra hemoglobinuriei boului* apărută în „Virchow's Archiv“ încă în ianuarie 1889, deci înaintea primei comunicări a lui Th. Smith, este destul de dezvoltată și însoțită de numeroase figuri. Însă și această lucrare pare să fi fost ignorată de către acei care s-au ocupat ulterior de boală, întrucît mai ales cercetările mele amănunțite histologice și anatomice ale boalei, prezentate în această lucrare, au fost cu totul trecute cu vederea.

Să-mi fie îngăduit să revin asupra unora din publicațiunile mele anterioare.

Prima mea comunicare asupra hemoglobinuriei boului din 29 octombrie 1888, la Academia de științe din Paris sună astfel :

---

[1]) C. R. Acad. Sci., Paris, 29 oct. 1888 ; Virchow's Archiv, ian. 1889 ; C. R. Acad. Sci., Paris, 1890 ; Ann. Inst. de bact., Buc. 1888/89 ; Congres int. med. Berlin, 1890 ; Cornil-Babeș, *Les Bactéries*, ed. 3-a, mai, 1890 ; Starcovici, Centralbl. f. Bakt., mai 1893, XIV, nr. 1 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

„Această boală endemică în Romînia, mai ales în părţile joase şi mlăştinoase din apropierea Dunării, a fost confundată cu pesta bovină; însă, după eliminarea pestei de pe teritoriul romînesc această boală a rezistat mijloacelor poliţiei sanitare. Boala izbucneşte în fiecare vară în anumite locuri, de unde se propagă pe o rază limitată, unde face ravagii teribile. În anumiţi ani, 30 000—50 000 de boi viguroşi se prăpădesc de această boală, pe cînd vacile de obicei rezistă, iar viţeii sînt cu totul refractari. Am constatat focare de infecţie în jurul puţurilor rău întreţinute şi în jurul focarului primitiv al boalei. Ea se termină puţine zile după apariţia ei.

Simptomele consistă în prostraţie, pierderea poftei de mîncare, dificultatea de a umbla. Febra este ridicată, respiraţia şi pulsul frecvente; urina roşiatică conţine albumină şi adesea hemoglobină; există cînd constipaţie, cînd diaree cu tenesme.

În acest grad al boalei, unele dintre animale se însănătoşesc, mai numeroase continuă să piardă puterea, slăbesc, rămîn culcate, prezintă o accentuare a fenomenelor febrile, o urină de culoare roşie închis, aproape neagră, tremurături musculare, lăcrimare şi puţin edem subcutanat.

La autopsie, găsim o uşoară hiperemie a faringelui şi laringelui, o congestie însoţită de catar şi echimoze ale mucoasei gastrointestinale.

În foios, lîngă pilor, se găsesc totdeauna sau eroziuni hemoragice, sau mici ulcere superficiale, adesea acoperite cu un sechestru gangrenos. Mucoasa duodenului este foarte hiperemiată, umflată şi adesea echimozată, acoperită cu un mucus dens cafeniu. Intestinul subţire conţine adesea mult lichid brun roşcat şi nuclei hemoragici cu pierderi din substanţa mucoasă, cauzate de *Pentastoma denticulatum*. Mucoasa intestinului gros este adesea echimozată şi acoperită cu un mucus gelatinos; lumenul conţine mase fecale uscate, ca arse. Foliculii intestinelor sînt puţin modificaţi, ţesutul subperitoneal la nivelul părţilor modificate ale intestinului este edematos şi hemoragic. Ganglionii peritoneali sînt tumefiaţi, congestivi, moi. Ţesutul perirenal este întotdeauna hemoragic şi edematos. Rinichii sînt mari, de o culoare roşie-negricioasă, fragili. Mucoasa bazinetelor este echimozată şi acoperită cu mucus gălbui. Băşica este totdeauna plină cu urină roşie închis. Ficatul e mărit ca volum, palid, marmorat, friabil. Splina e umflată, negricioasă, cu pulpa difluentă.

Se vede că, cu toată asemănarea anumitor simptome cu acelea ale pestei bovine sau ale febrei catarale maligne, avem a face, fără îndoială, cu o boală cu totul deosebită.

În această boală găsim întotdeauna o bacterie caracteristică, cu un diametru de aproximativ 0,5 μ, împărţită în două printr-o linie în mijlocul ei, şi adesea în patru printr-o altă linie transversală. Acest microb care seamănă cu gonococul, formează adesea diplococi. El se colorează prin culorile bazice de anilină, foarte rău cu metoda Gram, şi se decolorează, dacă se tratează cu alcool. El este bine vizibil pe preparatele uscate sau pe secţiunile colorate mai întîi cu albastrul lui Loeffler, apoi cu o soluţie alcoolică concentrată a aceleiaşi culori, şi în sfîrşit cu ulei de anilină şi xilol. Dacă îl colorăm cu violet de metil, el e mai mare, cu o formă mai mult pătrată ; cei doi indivizi formează un diplococ şi sînt legaţi în unghiurile lor printr-un filament intermediar.

În inimă şi în marile vase, ei sînt liberi, aderenţi la globulele roşii sau situaţi în interiorul lor. În edemele hemoragice şi în rinichi, ei sînt mult mai numeroşi şi se constată bine prezenţa lor în interiorul celulelor roşii. Totuşi, aceste celule roşii sînt modificate, mai puţin colorate şi foarte puţin rezistente. Pe secţiunile din stomac, mai ales la nivelul micilor ulcere, ţesutul superficial necrozat nu se mai colorează. În interiorul glandelor există numeroşi bacili de diverse specii. Diplococii se găsesc în interiorul vaselor superficiale, dilatate, umplute cu aceştia. În reţeaua plasmatică a ganglionilor mezenterici se află mari mase de bacterii, mai mici decît cele din vase, formînd mici grupe de patru sau mai mulţi indivizi. Ficatul nu conţine de obicei bacterii. În părţile centrale ale lobulilor, celulele hepatice sînt omogene, gălbui, şi capilarele intralobulare sînt umplute cu resturi de celule intens colorate. Pulpa splinei conţine multe celule mari umplute cu pigment galben iar bacteriile se află adesea în interiorul globulelor roşii, la periferia venelor capilare. Vasele capilare ale rinichilor şi glomerulii sînt foarte dilataţi şi, în timp ce nu se mai găsesc globule roşii intacte, aceste vase sînt pline de bacterii, înconjurate de o zonă care corespunde ca formă şi mărime, globulelor roşii. Protoplasma celulelor epiteliate ale tubilor este gălbuie, adesea umplută cu pigment ; nucleii sînt puţin coloraţi sau chiar au dispărut. Tubii conţin mase granuloase intens colorate. În sfîrşit, bacteriile sînt frecvente în micile artere şi în capilarele celorlalte organe şi ale muşchilor.

Cînd se inoculează unui bou sănătos o doză mică din sîngele unui bou bolnav, el de obicei nu capătă boala. Alimentarea boului cu produsele boalei nu produce decît o indispoziţie trecătoare cu febră. Inocularea sîngelui, a lichidului edematos, a urinei sau a culturilor microbului la oi, la porci, la cobai, la găină sau porumbel, nu produce îmbolnăvire, pe cînd şobolanul şi şoarecele sînt mai susceptibili la inoculare. Însă, mai ales iepurele, inoculat cu sîngele sau lichidul edematos capătă o boală febrilă, adesea mortală. La autopsie se constată o hiperemie, edem şi echimoze ale peritoneului şi ale pereţilor intestinului, diaree şi adesea pericardită şi pleurită fibrinoasă. Bacteriile se află în vasele mici, mai ales ale ficatului, şi în exsudate şi edeme; ele sînt adesea închise în globule şi prezintă caracterele globulelor sanguine alterate.

Bacilii au putut fi cultivaţi pe substanţe nutritive, la temperatura corpului. Deşi nu ne-a reuşit să producem o boală asemănătoare prin injectarea sîngelui boului bolnav la boul sănătos, este totuşi neîndoielnic că bacteriile descrise mai sus sînt producătorii acestei boale".

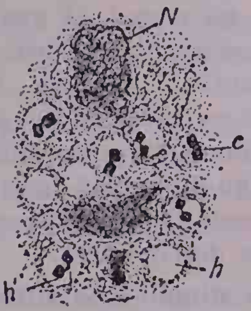


Fig. 1. — Sînge din rinichiul unui bou omorît, care suferea de hemoglobinurie. Colorat în violet de metil (camera lucida, mărire de 1000 ori).

N, nuclei; *h*, celule roşii; *h'*, celule roşii conţinînd paraziţi; *c*, paraziţi liberi, înconjuraţi de o zonă colorată, pe cale de divizare în patru.

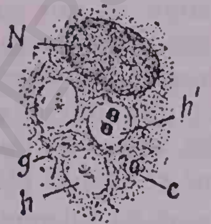


Fig. 2. — Un preparat asemănător, colorat cu albastru de metilen.

Semnificaţia literelor la fel ca mai sus; *g*, substanţa de bază granuloasă.
(Acestea sînt primele mele figurări ale parazitului din exemplarele de autor ale comunicării la Acad. des Sciences din 29 octombrie 1888).

Din această descriere rezultă: 1) Că eu am stabilit cel dintîi caracterele hemoglobinuriei boului. 2) Că am studiat pentru prima oară anatomia patologică a boalei. 3) *Că eu, cel dintîi, am văzut parazitul în interiorul hematiilor, l-am desenat şi am constatat că acesta se găseşte numai în această boală a boului. Mai departe. 4) Încă din 1888 am autorizat pe dl. prof. Cornil ca în faţa Academiei de medicină din Paris, să demonstreze parazitul aşezat în interiorul hematiilor. 5) În acelaşi an am trimis şi demonstrat preparate, între alţii, d-lor R. Koch, R. Virchow, Nocard, C. Fraenkel, Baumgarten etc. Aceşti cercetători foarte onoraţi s-au pronunţat asupra însemnă-*

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tăţii mari a descoperirii; unii dintre ei nu s-au pronunţat asupra locului parazitului în sistematică, alţii l-au considerat ca bacterie, alţii ca protozoar. 6) În prima mea comunicare am descris şi demonstrat în mod exact ambele forme, atît cea rotundă cît şi cea romboidală, precum şi observarea proceselor de diviziune ale acestora (fig. 1 şi 2) şi îndeosebi corpusculii lucioşi din parazit. 7) Încă în primele mele comunicări am atras atenţia asupra analogiei acestei boale cu febra de Texas.

Dintre cei care cunoşteau aceste fapte, nimeni nu ar fi putut să se îndoiască de prioritatea descoperirii mele, şi reiese chiar din prima comunicare „preliminară" din 29 decembrie 1889 a d-lui Th. Smith asupra parazitului, că acest cercetător, nu numai că avea cunoştinţă de cele găsite de mine, dar chiar că el s-a servit mai întîi de metodele prescrise de mine, ca să-l pună în evidenţă...

În orice caz acest onorat coleg nici nu pretinde de altfel nicăieri că parazitul n-ar fi fost descoperit de mine. Apare cu atît mai straniu că cercetătorii ulteriori — chiar dacă nu-mi refuză meritul descoperirii parazitului boalei — tind tot mai mult să mi-l micşoreze pe cît posibil sau pur şi simplu să-mi ignoreze descoperirea.

Aceşti autori îşi întemeiază această atitudine pe afirmaţia că deşi am văzut mai întîi parazitul, nu l-am interpretat în mod just.

La aceasta trebuie să riposteze mai întîi, că nimeni pînă acum n-a stabilit locul parazitului şi sper că cu timpul părerea mea, că i se cuvine un loc intermediar între bacterii şi protozoare, va fi tot mai mult luată în considerare. Dacă astfel stau lucrurile, nu mi se poate reproşa ca o greşeală, că la început am înclinat să enumăr parazitul printre bacterii şi aceasta cu atît mai puţin cu cît şi alţii cercetători, care au văzut fotogramele acestuia, făcute mai întîi de mine şi apoi de H. R. Pfeiffer (*Les Bactéries*, ediţia III-a, mai 1890 şi Congresul internaţional de medicină, Berlin, 1890), au fost înclinaţi să considere parazitul ca o bacterie.

De altfel, chiar dacă m-aş fi înşelat la început asupra locului parazitului în sistem, aceasta n-ar fi o bază pentru a mi se refuza descoperirea lui, atîta vreme cît l-am figurat precis şi am stabilit, în urma unor examinări aprofundate anatomice şi comparate, că este parazitul exclusiv al boalei.

De asemenea nu pot crede că afirmaţiunea mea, despre o poziţie intermediară a parazitului între bacterii şi protozoare „sau treapta cea mai de jos a protozoarelor care se apropie de bacterii", ar fi atît de neştiinţifică, că ar îndreptăţi, ca pe baza ei, să mi se refuze descope-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

rirea parazitului. Şi alţi cercetători au afirmat pe bună dreptate că punctul de vedere, după care bacteriile ar putea fi considerate ca plante, nu poate fi susţinut în această formă absolută, întrucît pe de o parte bacteriile posedă caractere ce nu aparţin nici plantelor nici animalelor, şi le lipsesc altele, care sînt considerate drept caractere ale acestor vietăţi superioare; însă pe de altă parte şi pentru că diferite bacterii formează în anumite stadii de dezvoltare organisme de trecere spre regnul vegetal, în parte animal. Deci nimic nu se opune, din punct de vedere principial, ca un microb să poată forma o trecere spre cel mai inferior protozoar, cînd acesta într-un anumit stadiu al dezvoltării sale prezintă forma de bacterie, o membrană neîndoielnică, o sensibilitate faţă de coloranţi analogă aceleia a bacteriilor, diviziunea caracteristică în două, precum şi posibilitatea de a se dezvolta excepţional, pe anumite medii de cultură.

Şi cilii parazitului descrişi de unii autori ar corespunde acestei concepţii. În orice caz, în anumite stadii ale dezvoltării sale foarte puţin cunoscută pînă acum, parazitul prezintă o foarte neînsemnată mişcare amiboidă, despre care însă nu m-am putut convinge cu siguranţă.

Încă de la început am descris în paraziţi prezenţa corpusculilor lucitori. Aceştia se colorează cu Romanowsky, însă aceasta nu este încă o dovadă a naturii lor de protozoar, întrucît aceiaşi corpusculi se întîlnesc şi la bacterii. De altfel, faptul că parazitul ar poseda anumite caractere ale protozoarelor, corespunde şi părerii mele.

Cea mai importantă obiecţiune faţă de primele mele cercetări asupra parazitului constă din aceea că mi se impută că aş fi afirmat că parazitul ar putea creşte pe medii de cultură artificiale. De fapt printre multe sute de încercări am putut observa în mod excepţional o înmulţire a parazitului, iar prin aceste culturi sau prin sînge, s-a provocat cîteodată o boală mortală la iepuri. Cu privire la culturi mă pronunţ (la Congresul Internaţional de la Berlin, 1890) în cuvintele: *„Transpus pe medii de cultură, de regulă nu se produc culturi,* numai pe ser de sînge (conţinînd hemoglobină) apar rareori precipitaţiuni mate, subţiri, de-abia vizibile", şi mai departe *„Natural, nu mă pot pronunţa cu privire la puţinele culturi dezvoltate în cursul cantităţii foarte mari de încercări de cultură făcute".*

Am accentuat mai ales, că în special culturile cresc pe ser de sînge de bou, tot aşa cum au afirmat mai tîrziu şi Th. Smith şi Lignières că au obţinut culturi cîteodată pe sînge sau ser de sînge de bou, conţinînd hemoglobină. Acum însă mulţi cercetători pun la îndoială aceste din urmă constatări, precum şi pe ale mele, aşa încît în mod logic aceştia ar trebui să aplice aceeaşi unitate de măsură faţă de cercetările, de altfel excelente, ale susnumiţilor autori, ca şi faţă de primele mele cercetări. Aceştia vor însă ca numai aportul meu să fie apreciat ca fiind de o importanţă minimă.

Neapărat că în primele mele publicaţiuni m-am mai încumetat să încerc a transmite boala la iepuri, totuşi m-am exprimat cu precauţiune, deoarece am accentuat că la iepuri o parte din modificări se datoresc altor bacterii asociate, deci că ar putea fi vorba de o boală asociată. Alţi autori n-au mai făcut totuşi încercări pentru a se convinge dacă de fapt iepurii n-ar putea să se îmbolnăvească de hemoglobinurie atunci cînd vor fi infectaţi cu un amestec de hematococi şi anumite bacterii asociate. Boala iepurilor posedă un caracter special şi ar fi posibil ca ea să fie datorită, cel puţin în parte, influenţei sîngelui eterogen introdus în cantitate mai mare.

Deci, această chestiune nu este încă definitiv rezolvată şi nu pot accepta încercarea de a micşora valoarea descoperirii mele, pe baza acestor din urmă considerente.

Am stabilit de asemenea cel dintîi şi transmisibilitatea parazitului pe boi şi obţinerea experimentală a boalei, precum şi stadiul de incubaţie, aşa cum reiese din următoarea comunicare la „Académie des sciences" din 5 mai 1890:

„Încercări pe boi. Încercările întreprinse pe boi au fost convingătoare.

1) Doi boi, care au fost hrăniţi cu sîngele boilor morţi de hemoglobinurie, au căpătat după 8 zile o febră uşoară, care a durat 2 zile. Un bou căruia i s-a injectat în vîna jugulară 1 gram de sînge de bou bolnav, a căpătat după 12 zile o febră care a durat 3 zile, însă fără hemoglobinurie.

2) Întrucît hematococii se găsesc în număr mai mare în rinichi, am injectat 6 pînă la 15 g din acest sînge în vîna jugulară a unui bou. Animalul a rămas sănătos în cursul primelor 14 zile, a 15-a zi acesta a făcut o febră continuă de peste 40°, nu mai mînca, stătea culcat şi prezenta o sensibilitate crescută în regiunea rinichilor, precum şi o slăbiciune apreciabilă a membrelor posterioare. Urina galbenă-roşcată conţine hemoglobină. În ziua următoare simptomele sînt mai pronunţate. Animalul nu mai poate umbla, cade de cîte ori încearcă să se ridice, are convulsiuni tonice, trismus, la fel ca în boala naturală. Cantitatea mică de urină pe care o elimină devine roşie-negricioasă, conţine multă hemoglobină, albumină, pigment galben, însă nici o celulă roşie şi nici

cilindri. Masele fecale dure, negricioase, sînt eliminate cu eforturi dureroase. După o îmbunătățire ușoară, aparentă, de 24 de ore, animalul se îmbolnăvește din nou, refuză orice alimentațiune, urina devine tot mai închisă și animalul moare după 8 zile de boală, 22 de zile după inoculare, în convulsiuni. La autopsie s-au găsit leziunile clasice ale boalei, edem hemoragic în regiunea stomacului și rinichilor, inflamațiunea hiperemică a splinei și rinichilor, aceștia din urmă fiind aproape negri. Pe mucoasa foiosului se observă echimoze și mici eroziuni, în timp ce aceea a intestinelor prezintă o congestie cu echimoze. Sîngele și în special acela din rinichi conține mari cantități de hematococi conținuți în special în celulele roșii ale sîngelui.

3) Doi boi au fost inoculați, unul cu 5 g de sînge de bou bolnav, celălalt cu aceeași doză de sînge, care însă fusese amestecată în proporție egală cu lichid renal. Ambele animale fac o febră trecătoare, 14 zile după inoculare.

4) Doi boi primesc 10 g de sînge de boi convalescenți ; ei fac doar o febră ușoară, unul după 8 zile, altul după 14 zile.

5) Dintr-o ultimă serie de 3 boi proveniți dintr-o regiune în care nu există epizootia, unul a primit 10 g de sînge de bou bolnav, ceilalți doi aceeași doză amestecată în proporție egală cu lichid renal. Primul și unul din ceilalți doi prezintă, 13 zile după inoculare, tabloul clasic al boalei ; febră pînă la 41°, anorexie, slăbiciune extremă, simptome nervoase și hemoglobinurie clasică (cu paraziți în sînge). Boul infectat cu lichid renal se restabilește 6 zile după începutul boalei, pe cînd celălalt, 7 zile după îmbunătățire aparentă, moare (constatări caracteristice). Unul din cele două animale inoculate cu lichid renal, care două zile după infectare s-a îmbolnăvit grav, cu slăbiciune, pierderea poftei de mîncare și febră, însă fără hemoglobinurie, își revine a treia zi și se însănătoșește.

Un alt bou, care fusese inoculat cu o cantitate egală de lichid renal luat de la un bou mort de hemoglobinurie experimentală, se îmbolnăvește a douăsprezecea zi cu o febră ușoară, însă redevine sănătos.

Aceste încercări dovedesc că virusul (culturi ale sîngelui animalelor bolnave) injectat sub piele, în vine sau în tubul digestiv produce la iepuri o boală experimentală specială, iar la boi, hemoglobinuria clasică. Este de ajuns pentru a obține acest rezultat să se injecteze o doză suficientă de sînge sau de lichid renal în vene sau în țesutul mai profund. La boi boala apare mai adesea 15 zile după inoculare, durează 6—8 zile, se vindecă a cincea sau a șasea zi sau sfîrşeşte circa a opta zi după o îmbunătăţire aparentă, prin moarte, la fel după cum se observă la hemoglobinuria naturală".

Aceste experienţe şi rezultate pe care le-am obţinut, par să fi scăpat în mod surprinzător atenţiunei tuturor autorilor de mai tîrziu.

Cu privire la *denumirea parazitului*, ni se pare, atît mie cît şi altor autori, că denumirea de *Pirosoma*, aleasă de Th. Smith, nu se potriveşte, dar şi aceea de *Piroplasma*, aleasă de Patton nu-mi pare cu totul potrivită, deoarece este problematic dacă de fapt i se poate atribui parazitului indicaţiunea de „plasmă", aparenţa plasmatică a parazitului nostru fiind prea puţin pronunţată. Tot astfel ne putem întreba dacă este potrivit să denumim parazitul după aparenţa lui în formă de pară sau de frunză de salcie, întrucît această formă se observă numai într-una din formele boalei şi doar într-un stadiu de dezvoltare al parazitului, în special în sîngele care circulă. În orice caz, denumirile parazitului n-au decît o importanţă cu totul secundară, şi găsesc că denumirile mele de „hemoglobinuria boului", precum şi de *Hematococus bovis* nu par mai puţin îndreptăţite, considerînd neapărat că aci indicaţia de „cocus" trebuie să indice doar forma, nu însă poziţia parazitului, aceasta neputînd fi pentru moment stabilită în mod mai precis. Însă, în nici un caz nu este îndreptăţit să aşezăm parazitul laolaltă cu parazitul malariei, aşa după cum vrea s-o facă Lignières, numai pe baza împrejurării că boala se iveşte în regiunile mlăştinoase. Atunci ar trebui să considerăm ca parazit al malariei de pildă, şi bacilul dizenteriei care produce endemii, mai ales în regiunile mlăştinoase. Pînă acum nu s-a constatat însă nimic la parazit care ne-ar îndreptăţi să-l încorporăm în grupul parazitului malariei. Acestui parazit trebuie să-i păstrăm rezervat un loc aparte în sistem, şi poate că studiul lui în interiorul căpuşelor ne va aduce lămuriri suplimentare. Între timp n-am reuşit să constat în căpuşele infectate alte modificări ale parazitului, decît o mărire şi o transformare hialină, care ar putea poate indica formarea de capsulă.

În ce priveşte aceşti paraziţi în alte boale, este cu totul sigur că eu i-am descris cel dintîi la oi, în epizootia turmelor denumită în Romînia „cîrceag" şi că i-am recunoscut ca fiind cauza boalei (Acad. des sciences, 22 august, 1892). În această comunicare n-am vorbit nici de „bacterii", nici de culturi reuşite, nici de transmiteri reuşite pe animale, şi toate consideraţiunile mele despre boala oilor şi despre paraziţii acesteia au rămas fără obiecţiuni. Cu toate acestea nu au lipsit încercările de a-mi micşora şi această descoperire, [încercări] care însă nu au fost izbutite.

Că acestea nu sînt cu totul imparţiale, sau că se bizuie pe studii superficiale ale literaturii, o arată de pildă comunicarea lui **Bonome** (Virchow's Archiv, 4 iulie, 1895), care a fost respinsă de mine categoric în aceeaşi arhivă (vol. 139, 1895), o dată cu părerile lui **Laveran**, **Nicolle** (*Bacteriologie*, 1902) şi ale lui **Berrson** (*Bacteriologie*, 1902), care nu au cunoscut comunicările mele în faţa Academiei sau ca **Nicolle**, care a atribuit descoperirea domnului **Starcovici**, care pur şi simplu apără prioritatea descoperirii mele şi recomandă numele de *Babesia bovis*, respectiv *Babesia ovis*.

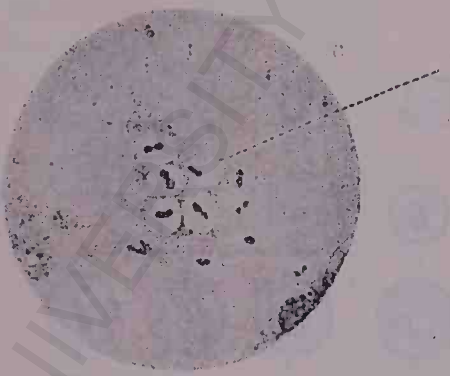


Fig. 3. — Fotografia parazitului din lucrarea noastră asupra bacteriilor (**Cornil-Babeş**, mai, 1890). Violet de metil. Mărire 800. Paraziţii în interiorul celulelor roşii din rinichi.

Stabilirea parazitului la cîini şi la animale cu copita întreagă a revenit ulterior altora, aşa precum recunosc cu plăcere lui **Th. Smith**, **R. Koch**, **Lignières** **Kossel** etc.; prin studierea boalei şi anume a epidemiologiei, profilaxiei şi terapeuticei ei, le revine un merit mult mai mare decît acela al comunicărilor mele, deoarece de fapt eu nu eram încă lămurit asupra împrejurărilor apariţiunei şi întinderii boalei. Totuşi trebuie să menţin cu tărie că momentele constatate de mine există de fapt (însemnătatea puţurilor, molipsirea boilor care trag împreună şi a animalelor învecinate, influenţa surmenajului şi a diferitelor anotimpuri, sensibilitatea animalelor importate etc.) şi acestea, tocmai urmează să fie aduse în consonanţă cu răspîndirea prin căpuşele noastre *(Ixodes reduvius ?)*.

În nici un caz aceste observaţiuni n-au scopul de a micşora valoarea cercetărilor altor autori în studierea hemoglobinuriei şi dimpotrivă eu recunosc, fără rezerve, marele merit al lui **Th. Smith** în studierea boalei. De fapt îi datorăm acestui excelent cercetător de a fi stabilit experimental modul de transmisiune prin căpuşe. În ce priveşte însă celelalte consideraţiuni ale acestuia, asupra formelor şi anume asupra formei cronice a boalei, asupra parazitului însuşi, apoi şi noi găsim cîte ceva ce nu poate fi acceptat sau generalizat fără nici o obiecţiune.

Aceasta nu trebuie nicidecum privită ca o idee preconcepută, ci ea dovedeşte doar că studierea acestei boale oferă dificultăţi deosebite,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

şi că înaintarea noastră în acest domeniu întunecos întîmpină unele dificultăţi. În genere, nu cunosc nici o descoperire în domeniul nostru care să fi apărut la lumină, de-a gata, perfectă. Fiecare bacteriolog mai de seamă, chiar şi cel mai conştiincios, a fost supus temporar iluziilor. Nu este nicidecum drept ca unii cercetători să se creadă îndrituiţi a decreta că deşi eu am văzut, descris, demonstrat, figurat şi fotografiat cel dintîi parazitul boalei, deşi am studiat chiar precis epidemiologia şi boala, deşi am recomandat cel dintîi metoda, valabilă şi acum, pentru punerea în evidenţă a parazitului, deşi am transmis cel dintîi în mod experimental boala pe vite şi deşi am stabilit durata incubaţiunii, însă fiindcă aş fi interpretat eronat în descrierile mele unele constatări, *trebuie să fiu condamnat pentru aceasta la pedeapsa pierderii priorităţii asupra descoperirii parazitului boalei.*

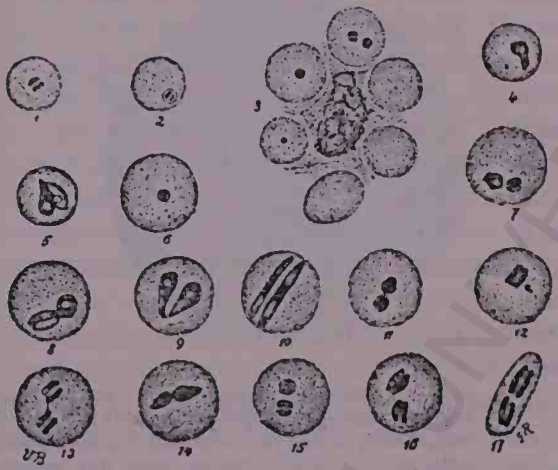


Fig. 4. — Figurarea comparativă a parazitului boilor şi al aceluia al oilor, dintr-o teză despre circeag, din anul 1892. Colorare cu violet de metil şi albastru de metilen. Mărire peste 1000.

1, 2, 4, 5 paraziţii circeagului oilor, aşezaţi în celule roşii; *3*, celulă mare pulpoasă din splina oii, conţinînd celule roşii, în care paraziţii arată diferite stadii de dezvoltare; *6–11*, parazitul boului în diferite stadii de dezvoltare. Deosebit de interesantă e forma mare de beţişoare cu diviziune în patru din care se produc forme încovoiate, conţinînd granulaţii lucioase, *10, 16, 17*. (vezi şi figurile numeroase în culori ale parazitului, în Virchow's Archiv, ianuarie, 1889).

Împotriva unei astfel de sentinţe trebuie să protestez cu atît mai energic cu cît în tot ansamblul lor, constatările faptice susmenţionate au fost confirmate de numeroşi cercetători ulteriori şi aceştia au adus dovada strictă că boala este produsă de parazitul descoperit de mine, în timp ce punctele problematice sau îndoielnice (ca acelea dacă i se cuvine parazitului o poziţie la limita bacteriilor spre protozoare, sau la limita dintre protozoare şi bacterii, dacă acesta ar putea fi cultivat în mod excepţional, dacă de fapt iepurii după injectare de cantităţi mai mari de sînge de la animale bolnave, sau de culturi, pot prezenta o boală experimentală şi care ar fi cauza acestei boale) au totuşi numai o însemnătate cu totul secundară şi nu pot zdruncina cu nimic meritul descoperirii şi puterea probantă a constatărilor de mai sus.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În orice caz, autorii mai noi care s-au ocupat de această contradicţie au discutat chestiunea priorităţii mele principalmente pe baza cunoştinţei şi reproducerii insuficiente a constatărilor mele şi nu mă îndoiesc că prezenta comunicare va convinge pe aceşti apreciaţi cercetători, ca şi pe oricare cititor imparţial, de îndreptăţirea afirmaţiei mele că *am descoperit parazitul hemoglobinuriei boului şi a oii* (al febrei de Texas, tristeza, malaria bovină, precum şi al boalei analoge a oii „cîrceagul", icterohematuria oii etc.).

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ANOMALIILE CONGENITALE...

PREDISPOZIŢIUNEA CONGENITALĂ

Unul din capitolele cele mai importante şi totodată cele mai obscure ale patologiei se ocupă cu predispoziţiunile congenitale.

Vom numi predispoziţiuni congenitale calităţile moştenite sau embrionare care pun organismul întreg sau o parte din el, în condiţiuni deosebite de rezistenţă sau de slăbiciune faţă de dezvoltarea organismului sau de lumea externă.

Este de cea mai mare importanţă a se şti cu ce boale, cu ce predispoziţiuni pentru boale ne naştem, ce boale şi predispoziţiuni putem moşteni de la părinţi, de unde provin aceste predispoziţiuni şi în ce împrejurări ele se manifestă în bine sau în rău în viaţa noastră.

Studiul acestor chestiuni a fost abandonat şi reluat din timp în timp în raport cu direcţiunea dezvoltării medicinii. Cînd într-o epocă oarecare, savanţii au crezut că pot explica toate boalele printr-o teorie oarecare, prin influenţe meteorologice sau prin acţiunea microbilor, s-a neglijat studiul predispoziţiunii şi al terenului morbid. Iar cînd diferitele teorii sau diferiţii microbi au devenit insuficienţi pentru a explica toată etiologia sau toate manifestaţiunile boalei, din nou s-a recurs la studiul acestor predispoziţiuni.

În acest studiu însă, sîntem puţin înaintaţi, mai cu seamă din cauza lipsei unor metode ştiinţifice sigure. Trebuie în mare parte să ne mărginim la observaţiuni întîmplătoare şi numai o atenţiune deosebită şi o combinaţiune îngrijită a faptelor, ne permit oarecare progrese în această direcţiune.

Dacă îmi permit să viu înaintea domniei-voastre cu această chestiune, cauza este că am avut ocaziunea fericită de a observa serii

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

de fapte, care luminează întrucîtva unele probleme. Astăzi, toţi patologiştii atribuie o mare importanţă terenului pe care se produce boala. Astfel, este sigur că anume indivizi nu capătă anumite boale, că se infectează mai cu greu decît alţii; unii indivizi sînt predispuşi pentru anumite boale şi, cînd răcesc unul capătă un guturai, altul o anghină, un reumatism, altul o bronşită, altul cistită sau femeile metrită etc. Va să zică, sînt oameni predispuşi pentru boale generale şi alţii pentru îmbolnăvirea unui anume organ sau sistem.

Dacă examinăm cauza acestor predispoziţiuni, vedem că de multe ori ea depinde de o boală anterioară; dacă cineva a suferit de bronşită sau de cistită — neapărat din cauza unei infecţiuni — organul respectiv rămîne slăbit şi dispus pentru recidivă. Microbii gurii sau ai uretrei, care o dată au găsit calea pentru a intra în bronchie sau în vezica udului, la prima ocaziune, la prima slăbire a acestor organe, îşi vor regăsi drumul, producînd o nouă infecţiune. Se naşte însă întrebarea, dacă cineva poate să se nască chiar cu atare predispoziţiuni pentru boală şi, în acest caz, care ar fi baza materială a acestei predispoziţiuni? Cred că sînt astăzi în stare să afirm, că, într-adevăr, omul poate să se nască cu o predispoziţiune pentru boală şi că *această predispoziţiune în cele mai multe cazuri este reprezentată printr-o anomalie*. Sub anomalie, înţelegem anume, nişte abateri de la dezvoltarea normală, care însă, au fost privite pînă la cercetările noastre, ca neavînd nici o importanţă pentru dezvoltarea normală a organismului.

Trebuie să ne întrebăm cum se nasc atare anomalii? Se cunosc anomalii, care se reproduc de la părinţi sau chiar dintr-o serie lungă de descendenţi; aşa se cunosc cazuri, unde într-o familie fiecare membru are cîte şase degete, în loc de cinci. Apoi toată lumea ştie că negii materni [1]) sînt de multe ori de asemenea moşteniţi de la părinţi. Pe cînd însă prezenţa a şase degete nu dă naştere la boale, negii pot fi punctul de plecare pentru tumori care ameninţă viaţa omului.

Există însă şi anomalii interioare, de care omul nu-şi dă seama, pînă cînd aceste anomalii nu dau naştere la boale. Am constatat anume. că anomaliile inimii şi ale vaselor pot deveni punctul de plecare al unor boale mortale. Se ştie că inima la copil este mică şi lucrează cu o forţă mică, pe cînd în pubertate creşte într-un mod destul de repede şi produce deodată o muncă mult mai mare. O anomalie, precum ar fi de exemplu prezenţa a două valvule aortice în loc de trei, va fi suportată uşor în copilărie, pe cînd în timpul pubertăţii, cele două valvule devin insuficiente, această insuficienţă valvulară va produce o boală gravă și mortală. De asemenea am arătat că atare lipsuri congenitale în septul inimii se pronunță în această epocă, pentru a da boale de inimă. Am găsit de asemenea niște anomalii vasculare în interiorul craniului, care, la un moment dat au dat naștere într-un mod mecanic, la presiune mare și la hemoragii cerebrale. Acestea ar fi deci anomalii congenitale interne, care, în anumite epoci ale dezvoltării organismului, fatalmente devin boale.

---

[1]) În sensul de nevi pigmentari congenitali (N. R.).

Pe baza acestor fapte foarte evidente, m-am întrebat dacă nu există alte anomalii congenitale, mai neînsemnate în aparență, nebăgate în seamă, și care ar putea să dea naștere boalei, în anume împrejurări. Și în privința aceasta, am oarecare experiențe. Am găsit că de multe ori copiii se nasc cu un ficat sau cu un rinichi abnorm, deformat, lobulat, de multe ori micșorat sau indurat, aceste organe avînd însă o cantitate tocmai suficientă de elemente active, pentru satisfacerea trebuințelor. Însă considerînd că aceste organe în stare normală au o cantitate mai mare de material decît au trebuință, aș zice că au un material de rezervă. În cazul cînd aceste organe vor fi mai mult angajate sau vor fi puse în condițiunea de a lucra mai mult decît în stare normală, această lipsă de material de rezervă se va manifesta sub forma unei insuficiențe; organele nu vor mai putea satisface trebuințele și organismul se va îmbolnăvi, iar îmbolnăvirea organismului va avea un răsunet vătămător asupra organului, așa încît și partea care a mai funcționat se va îmbolnăvi, stabilindu-se astfel un cerc vicios, care va agrava din ce în ce mai mult insuficiența și boala organului.

Am putut observa o adevărată înlănțuire a predispozițiunilor morbide. Astfel, am constatat că un ficat abnorm de la naștere, din cauza insuficienței sale relative, spre exemplu în urma sifilisului congenital, se îmbolnăvește mai ușor în urma unor substanțe iritante, care ar fi lăsat intact un organ normal. Se știe spre exemplu, că abuzul de alcool produce o indurațiune și o atrofie a ficatului; pentru un ficat insuficient de la naștere, o cantitate mică de alcool, care nu ar avea nici un efect vătămător asupra unui om normal, va produce aceeași indurațiune a ficatului, la un individ cu un ficat predispus.

Predispozițiunea însă nu se oprește aici. Am arătat în raportul meu asupra carcinomului, la Congresul internațional de medicină de la Paris (1900), că organele normale nu sînt atinse de cancer și că trebuie pentru aceasta o pregătire oarecare, sau o deranjare, sau o anomalie congenitală. Un atare ficat, spre exemplu, abnorm de la naștere, apoi într-o iritațiune cronică din cauza insuficienței sale funcționale, va deveni punctul de plecare al unei regenerări forțate și dezordonate, manifestîndu-se ca nişte tumori, aşa-numitele adenoame, iar acestea, foarte uşor devin punctul de plecare al unui cancer. Va să zică, predispoziţiunea congenitală a produs o inflamaţiune cronică şi aceea serveşte ca predispoziţiune pentru dezvoltarea cancerului.

Dar şi pentru boale infecţioase microbiene trebuie să presupunem o anumită predispoziţiune. Ştim că pentru multe infecţiuni, indigenii sînt rezistenţi, din cauză că părinţii lor au căpătat boala şi au transmis un fel de imunitate copiilor sau că aceştia (copiii) au căpătat boala într-un grad mai uşor şi au rămas rezistenţi, pe cînd alţi indivizi, veniţi din afară, devin prada infecţiunii. În privinţa acestor infecţiuni am făcut o descoperire interesantă, arătînd că în urma unei boale infecţioase, părinţii pot transmite alte boale sau alte predispoziţiuni. Astfel păsările care au trecut prin difterie, pot transmite la pui o paralizie. Se ştie anume că după difterie, copiii de multe ori capătă o paralizie; la păsări însă, nu pasărea care a suferit de difterie, ci descendenţii ei prezintă această paralizie.

Descendenţa morbidă există şi în alte boale infecţioase cronice, cum este tuberculoza şi lepra. În tuberculoză, s-a constatat că se moşteneşte de la părinţii tuberculoşi o strîmtorare oarecare în partea superioară a pieptului, care ar predispune copiii pentru tuberculoză. Nu sînt însă convins despre acest lucru, pentru că ar fi posibil ca această strîmtorare să se producă la copiii care au căpătat deja mai înainte tuberculoza de la mamă sau în familia tuberculoasă. În lepră, avem un fapt foarte curios, adică durata lungă a incubaţiunii, care poate să fie de la 5—20 de ani chiar. Copilul unui lepros poate să moştenească bacilul leprei, căci am arătat că acest bacil există şi în ovar, precum se ştie că există şi în testicul. La copil însă, numai după cîţiva ani se va manifesta boala, tocmai din cauza incubaţiunii lungi a boalei.

Am văzut că predispoziţiunea de multe ori este periculoasă; de altă parte putem moşteni din contra, predispoziţiuni salutare, spre exemplu părinţii noştri, trecînd printr-o boală infecţioasă, ne pot lăsa rezistenţa mai mare în contra acestei boale. Nu numai atîta, dar sînt anume anomalii congenitale care se pot dezvolta la descendenţi sub forma unei perfecţionări. O dezvoltare slabă a extremităţilor poate să dea naştere la o dezvoltare mare a capului şi a creierului; din contră, împiedicarea dezvoltării creierului sau a feţei va putea să dea naştere la o dezvoltare mai mare a extremităţilor. Aceste posibilităţi le-am putut constata, studiind dezvoltarea monştrilor şi mi se pare că au o oarecare importanţă în filogenie, în explicarea dezvoltării organismelor, a raselor şi a speciilor...

DESPRE PĂTRUNDEREA UNOR MICROBI PRIN SUPRAFAȚA CORPULUI

Una din chestiunile cu care m-am ocupat de la începutul cercetărilor mele este: dacă, și în ce condițiuni microbii pot pătrunde prin pielea intactă. N-am să revin asupra faptului că pielea omului e acoperită cu microbi care pătrund pînă la o profunzime oarecare și în interiorul ei. Microbii patogeni, stafilococi și streptococi, se găsesc mai cu seamă pe mîini, în murdăria de sub unghii, apoi pe buze, la intrarea nasului, la limitele conjunctivei ochilor și pe mamele, de unde pot pătrunde și în canalele lactifere, adică în laptele mamei. Am arătat în anul 1882 că stafilococul auriu se găsește în profunzimea stratului cornos și se poate găsi în profunzimea pielii sub forma unor mase mai mari în interiorul unor negi muriformi. În urmă, atare neoplazii mici au fost descrise sub numele de botriomicoză. În anul 1883, am descris împreună cu Cornil, faptul că streptococul brîncii [1]) se găsește în profunzimea rădăcinii părului și că, probabil, pornind de acolo, produce recidivele atît de frecvente ale erizipelului. Faptul constatat de noi, că microbii și mai cu seamă cei ai infecțiunii rănilor se găsesc și în straturile mai profunde și mai ferite ale pielii, explică greutatea de a ne dezinfecta în mod radical mîinile.

Într-adevăr, nici pînă astăzi nu s-a găsit un mod de spălare, prin care chirurgul să-și poată dezinfecta mîna în mod radical, astfel incît și astăzi, în timpul asepsiei, chirurgul, lucrînd cu mîinile sale în profunzimea corpului, nu este în stare de a evita în mod absolut ca microbii patogeni să nu ajungă în aceste cavități; tăierea unghiilor și frecarea mecanică, cu perii, și spălarea îndelungată și repetată cu apă

---

[1]) Erizipelului (N. R.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fierbinte, cu săpun şi cu alcool, au dat pînă acum cele mai bune rezultate, însă aceste rezultate sînt cu atît mai incomplete, cu cît mîna e mai dură, cu rugozităţi şi prezentînd peri sau crăpături.

Din această cauză, m-am pronunţat pentru menţinerea unei antisepsii moderate în locul unei pure asepsii, şi am căutat să găsesc substanţe inofensive, care cu toate acestea să aibă oarecare putere de a slăbi sau omorî microbii, care cu toate precauţiunile luate ar putea să cadă de la mîna operatorului, în profunzimea ţesuturilor sau a cavităţilor operatului.

Cred că prin aplicarea unor atare substanţe, şi anume a substanţelor antiseptice combinate şi foarte diluate, se vor putea evita anume infecţiuni, la care sînt încă expuşi bolnavii, la care operaţiunile se fac fără a se întrebuinţa de loc substanţe antiseptice, sub cuvîntul că atare substanţe ar fi otrăvitoare. Într-adevăr, experienţele noastre au arătat că „antisepticele la limită"găsite de noi nu sînt otrăvitoare şi garantează mai bine rănile împotriva infecţiunii decît asepsia pură. Un atare lichid antiseptic ar fi, spre exemplu, apa fiartă cu 1 : 50 000 sublimat, 4% acid boric sau 1% acid succinic.

Este deci important a se şti că întreg corpul nostru e acoperit de microbi patogeni, dar cu toate acestea s-a putut constata că aceşti microbi sînt relativ puţin periculoşi. Astfel streptococii şi stafilococii luaţi de pe pielea normală, de obicei nu produc la animale nici erizipel sau flegmon, nici abcese, nici moartea, pe cînd am arătat că aceşti microbi, dacă provin de la un abces sau de la un erizipel, sînt cu mult mai virulenţi, producînd aceste boale, şi aceeaşi microbi provenind din boale mortale, ca febra puerperală, piemie sau septicemie — de multe ori produc moartea.

Pot chiar afirma că aceşti microbi sînt cu atît mai periculoşi, cu cît mai gravă, mai generalizată, mai acută era boala de la care au provenit ; astfel mi s-a întîmplat de mai multe ori că, avînd pe mînă stafilococul auriu, acela nu mi-a produs nici o leziune, dacă însă am umblat cu mîna intactă cu puroi sau cu organe provenind de la o boală stafilococică generală şi mortală, acelaşi stafilococ, provenit de la boală, mi-a produs o erupţiune de pustule, de care numai cu greu m-am vindecat. Într-adevăr, există diferite boale produse prin stafilococi şi tocmai în timpul din urmă am observat un caz în care stafilococul a produs la o călugăriţă o distrugere fistuloasă cu abcese profunde a pielii întregi ; injectînd acest stafilococ la iepuri de casă, s-a produs la aceste animale aceeaşi boală cronică.

Este destul ca să frecăm pielea intactă cu o cultură de stafilococ virulent, precum o făcuse Garré, pentru a căpăta pustule şi flegmoane grave, ceea ce arată că acest microb pătrunde prin pielea intactă.

În acelaşi mod, am reuşit să dau la animale flegmon şi erizipel, şi prin frecarea pielii cu culturi de streptococi.

Trebuie să ne întrebăm cum microbii aceştia, care nu au mişcări, au putut să pătrundă în profunzime ?...

Pentru a mă convinge de modul cum aceşti microbi pătrund în piele, am făcut secţiuni prin piele şi am găsit că microbii pătrund mai cu seamă de-a lungul părului pînă în bulb şi de acolo pătrund printre celulele epiteliale fiind cuprinse în spaţiile limfatice care se găsesc acolo şi care leagă părul cu ţesuturile profunde.

Neapărat creşterea pielii merge din profunzime spre suprafaţă, dar înaintarea microbilor nu urmăreşte pe aceea a ţesutului, căci microbii se vor înmulţi în direcţiunea condiţiunilor lor mai favorabile de existenţă, adică microbii care la suprafaţă nu găsesc nici umiditate, nici substanţe nutritive, vor creşte spre profunzime, unde din ce în ce găsesc mai multă umezeală, căldură şi substanţe albuminoase. La aceasta se adaugă şi presiunea ţesutului la care microbii, o dată ajunşi în regiunea bulbului, sînt expuşi. Nu trebuie deci ca microbii să aibă mişcări proprii pentru a pătrunde în profunzime.

Din această cauză, în experienţele mele am putut arăta că o piele macerată, umedă, va fi pătrunsă mai uşor decît pielea uscată ; crăpăturile pielii, boalele de piele de diferite naturi, cu descoperirea straturilor mai umede ale pielii, vor favoriza mult infecţiunea. O condiţiune importantă pentru infecţiune este frecarea sau introducerea cu oarecare presiune a microbilor, pe cînd punerea microbului pe piele, fără nici o frecare, de regulă nu produce infecţiune.

Mai cu seamă pielea rasă este sensibilă pentru infecţiune.

Putem să ne întrebăm dacă pielea rasă este o piele intactă sau dacă rasul nu produce şi mici leziuni. Neapărat o piele bine rasă este intactă, altfel rasul bărbii ar crea zilnic nişte răni, însă nici cu lupa nu se pot observa, pe o piele bine rasă, răni. Cu toate acestea, este sigur că mulţi microbi, care nu pot trece prin pielea nerasă, trec prin pielea rasă.

Am arătat deja de mult că bacilul răpciugii poate să pătrundă prin piele sub condiţiunea ca animalul de experienţă să fie tînăr, să aibă pielea umedă şi cu părul tăiat, fiind frecat în mod energic cu o pomadă conţinînd bacilii virulenţi ai morvei. De asemenea, frecarea cu culturi de răpciugă pe pielea rasă, în experienţele noastre făcute împreună cu dl. P. Riegler, a produs la purcei de India o infecţiune răpciugoasă sigură.

Am examinat apoi pielea şi am putut surprinde modul cum pătrunde bacilul morvei. Într-adevăr, el nu trece prin crăpăturile pielii, ci intră în teaca părului şi de acolo ajunge în papila părului, pătrunzînd printre celulele epiteliale; aici intră în înmulţire, pe cînd ţesutul profund arată de asemenea semnele unei vii iritaţiuni.

Am putut constata că epiteliul bulbului părului se comportă în mod analog ca şi membranele mucoase, care permit de asemenea invaziunea bacilului răpciugii. Este destul să atingem conjunctiva ochiului sau mucoasa nazală cu o cultură virulentă de răpciugă, pentru a produce boala prin mucoasa intactă.

Aceste cercetări, prezentate în anul 1895 Academiei de Medicină din Paris, au fost constatate şi confirmate de o comisiune aleasă de academie; mai tîrziu însă unul din membrii comisiunii, regretatul Nocard, a început să se îndoiască de aceste rezultate, adică, el operînd în condiţiunile indicate de mine, nu a mai obţinut rezultate sigure, pe cînd în timpul din urmă toţi experimentatorii au confirmat constatările mele.

Astfel, astăzi nimeni nu se mai îndoieşte de faptul că bacilul răpciugii, în condiţiunile indicate de mine, poate să pătrundă prin pielea intactă.

Acest fapt este însă de cea mai mare importanţă practică şi ne explică pentru ce atîţia savanţi, şi mai cu seamă veterinarii care au umblat cu răpciuga, au devenit victime ale scepticismului lor, murind de răpciugă.

Putem zice că toate celelalte infecţiuni de laborator împreună nu au ocazionat atîtea victime ca răpciuga, care o dată încuibată în organismul omului, conduce aproape în mod fatal la moarte.

Am descoperit pătrunderea bacilului răpciugii prin pielea nerănită, astfel încît am observat un caz de morvă în care nu era nici o rană şi unde boala nu a început ca de obicei pe mucoasa nasului. Apoi într-alt caz, un laborant al institutului nostru s-a infectat de asemenea prin mîini care nu purtau nici o rană. De atunci numai la Bucureşti, 3 persoane, asistenţi de laboratoare şi institute unde s-a lucrat cu răpciugă, au murit de boală, fără a avea plăgi pe mîini. La autopsie am putut apoi urmări din nou calea bacilului, care conduce din afară spre profunzime, prin pielea intactă.

Ar trebui deci ca o dată pentru totdeauna să nu se mai permită ca oamenii să umble cu mîinile goale pe cadavrele oamenilor sau cailor răpciugoşi, precum şi cu orice material infectat de acest microb.

La institutul nostru există dispoziţiuni serioase în această privinţă şi ar trebui generalizate atare măsuri.

În urma constatărilor noastre, autorii au văzut apoi că o serie de microbi din cei mai periculoşi pot trece prin piele.

Mai ales pentru bacilul ciumei s-a constatat că el trece prin pielea rasă a purcelului de India.

S-a afirmat de unii autori că microbul trece prin mici zgîrieturi, care s-ar fi format cu ocaziunea raderii. Am putut însă să constat că şi în acest caz microbii au intrat prin foliculii piloşi; trebuie admis că au intrat prin pielea intactă, însă modificată prin radere, în sensul că prin radere se deschide mai bine foliculul pilos şi face ca microbul să ajungă la bulb, unde epiteliul se comportă ca şi mucoasa, prin care bacilul ciumei pătrunde cu cea mai mare înlesnire. Sînt în adevăr mai mulţi microbi: bacilul descris de Ribbert la dizenteria iepurelui, bacilul septic transparent descris de mine în bronşite grave, şi în fine bacilul ciumei, din care o cantitate invizibilă atingînd mucoasa nasului sau conjunctivei produce o infecţiune sigură şi moartea. Microbii aceştia sînt deci cei mai teribili microbi pentru anume specii animale şi prin această putere teribilă de pătrundere se explică şi pericolul şi întinderea epidemică a ciumei.

Comisiunea austriacă pentru studiul ciumei, precum şi Kolle, au mai găsit un alt fapt important în ceea ce priveşte pătrunderea bacilului ciumei prin piele, şi anume un bacil care şi-a pierdut aproape toată virulenţa, încît pe nici o altă cale nu mai produce ciuma, totuşi mai dă ciuma şi moartea, dacă se introduce prin frecarea pielii unui animal.

Aceşti autori nu au putut găsi o explicaţiune suficientă pentru acest fenomen, pe cînd după experienţele mele este uşor de explicat că bacilul ciumei, găsind în bulbul părului un bun mediu de cultură, se întăreşte acolo pînă a putea face invaziunea sa în organism. Faţă cu această explicare, aceea dată de alţi autori, că bacilul slăbit al ciumei produce ciuma prin piele, pentru că pielea ar opri invaziunea altor microbi care ar omorî animalul, este inadmisibilă, pentru că am arătat: 1) că prin piele împreună cu bacilul ciumei trec şi alţi microbi; 2) că acelaşi amestec introdus prin infecţiune sub piele nu produce nici ciumă, nici vreo altă boală.

Neapărat că aceste fapte explică foarte bine cum cineva, fără să aibă nici o rană, poate să capete ciuma, mai cu seamă indigenii care merg desculţi.

Este sigur că în cele mai multe cazuri aşa se ia boala, căci numai aşa se pot explica buboanele inghinale, care în cele mai multe cazuri sînt primele manifestaţiuni ale boalei, întocmai ca şi în experienţele noastre unde, introducînd bacilul ciumei prin pielea intactă, de multe ori prima manifestare este un bubon în apropierea pielii infectate.

Şi pentru ciumă este deci foarte important a se şti că bacilul poate pătrunde prin pielea intactă, rasă sau macerată.

Trebuie să amintesc în treacăt că bacilii menţionaţi trec mai uşor prin pielea intactă decît chiar prin răni. Numai rănile cu totul proaspete sînt favorabile invaziunii, pe cînd rănile mai vechi de o zi, spre exemplu, mai greu permit infecţiunea cu un bacil străin, oricît de virulent ar fi el, ca al ciumei, al răpciugii, decît pielea intactă şi rasă.

Aceste fapte atît de curioase şi importante m-au condus să întreprind, împreună cu şeful nostru de serviciu, dl. prof. Riegler, o serie de experienţe pentru a arăta cum anume se comportă faţă de piele, bacilul tuberculozei. Deja de mult am observat şi am comunicat Academiei de Ştiinţe de la Paris (în anul 1882), că bacilul tuberculozei poate să pătrundă prin mucoasa cu epiteliu intact, şi anume, la nivelul criptelor amigdaliene.

Am arătat că există o cale limfatică deschisă, prin care bacilii comunică, în mod liber sau închişi în leucocite, cu suprafaţa.

Am mai arătat în aceeaşi comunicare că şi bacilul leprei comunică liber cu suprafaţa prin foliculii piloşi, şi că astfel pielea leproşilor se găseşte acoperită cu bacilii leprei. În cazuri de lepră la început, am găsit anume, că bacilul leprei pătrunde prin foliculii piloşi, producînd primele leziuni în jurul părului.

Dar cum stă lucrul în ce priveşte tuberculoza ? Nimeni nu a examinat, sau cel puţin nu a constatat, dacă bacilul tuberculozei poate să pătrundă prin pielea intactă.

Cercetările noastre recente au arătat în adevăr că şi bacilul tuberculozei poate fi introdus în organismul animalelor prin pielea intactă.

Însă rezultatul nu este întotdeauna acelaşi.

Am procedat în modul următor : am lucrat cu bacili de diferite proveniențe, cu bacili proveniţi de la un cîine, care altfel este destul de refractar faţă de tuberculoză, apoi cu puroi dintr-o cavernă tuberculoasă conţinînd cantităţi imense de bacili, şi în fine cu o cultură dintr-o artrită tuberculoasă cronică.

La 14 februarie a.c., o cantitate mică din cultura microbului foarte virulent de la om a fost frecată la 2 cobai pe pielea rasă a pîntecelui în regiunea inghinală stîngă şi pe care nu s-a găsit cu lupa nici o leziune oricît de mică.

La unul din ei s-a observat după o lună un ganglion inghinal mult mărit în partea stîngă. După alte două săptămîni s-a prins şi ganglionul din partea dreaptă. Cobaiul a fost omorît la 14/V (după 3 luni) şi la autopsia lui am găsit în afară de tuberculoza ganglionilor inghinali (la piele nu s-a observat nimic, nici în viaţă nici la autopsie) şi tuberculoză întinsă a pulmonilor, ficatului şi splinei.

Al doilea cobai a murit la 27/V fără să prezinte vreo leziune de tuberculoză.

La 23/III s-au infectat 2 cobai după raderea părului, prin frecare cu materie cazeoasă tuberculoasă de la un iepure inoculat cu tuberculoză de la cîine.

Ambii nu au prezentat nimic la piele în locul de inoculare. Au căpătat însă amîndoi după 3 săptămîni adenite bilaterale, care s-au mărit continuu, ajungînd pînă la mărimea unor alune.

Unul din ei a fost omorît la 15/IV şi s-au găsit, în afară de o tuberculizare a ganglionilor inghinali, tuberculi în splină, în ganglionii bronhici şi în pulmoni.

Al doilea a murit la 18/IV prezentînd, în afară de tuberculoza ganglionilor inghinali, şi tuberculi în splină.

La 14/V s-au inoculat 2 cobai — prin frecarea pielii, după ce s-a tuns părul — cu materie tuberculoasă de la cobaiul omorît la 14/V.

Aceşti cobai nu prezintă nimic la locul frecării nici la piele, nici la ganglion.

În toate cazurile ganglionii examinaţi au toate caracterele ganglionilor tuberculoşi, conţinînd şi bacili caracteristici, şi pe lîngă aceasta o infecţiune generală. Bacili s-au găsit, deşi în număr foarte mic, şi în tecile piloase.

În alte serii de experienţe, în care părul era numai tuns şi nu ras, la început infecţiunea nu avea loc. Continuîndu-se însă experienţele şi trecîndu-se bacilii de la animalele la care tuberculoza a intrat prin piele, din nou la alte animale, rezultatele au devenit din ce în ce mai sigure, adică bacilul de la cele din urmă animale, frecîndu-se pe pielea rasă a altor 2 cobai, a produs în ambele cazuri o infecţiune, iar inoculînd de aici alţi 2 cobai, unul pe pielea tunsă şi celălalt prin pielea rasă, amîndoi s-au îmbolnăvit în acelaşi mod şi au murit de tuberculoză.

Rezultatele primelor 15 încercări făcute de mine, de d-nii Riegler și Toderașcu sînt cele următoare:

Nr. curent	Modul de inoculare	Originea tuberculozei	Rezultat
1	Prin pielea rasă	Tuberculoză umană	Cu leziuni tuberculoase
2	,, ,, ,,	,, ,,	Fără leziuni
3	,, ,, ,,	Tuberculoză la ciine trecută prin iepure	Cu leziuni tuberculoase
4	,, ,, ,,	Tuberculoză la ciine trecută prin iepure	Cu leziuni tuberculoase
5	,, ,, ,,	Tuberculoză la bou	Trăiește
6	,, ,, ,,	Tuberculoză la bou	Fără leziuni
7	,, ,, ,,	Tuberculoză la ciine trecută prin iepure și apoi cobai	Trăiește
8	,, ,, tunsă	Tuberculoză umană, a II-a tecere prin cobai	Trăiește
9	,, ,, ,,	Tuberculoză umană, a II-a trecere prin cobai	Fără leziuni
10	,, ,, rasă	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni tuberculoase
11	,, ,, ,,	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni tuberculoase
12	,, ,, tunsă	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Fără leziuni
13	,, ,, ,,	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni
14	,, ,, rasă	Tuberculoză umană, a IV-a trecere prin cobai	Cu leziuni tuberculoase
15	,, ,, tunsă	Tuberculoză umană, a IV-a trecere prin cobai	Cu leziuni tuberculoase

Animalele cu infecțiunea reușită prin pielea intactă au fost demonstrate la Societatea anatomică.

Din aceste cercetări reiese deci faptul de cea mai mare importanță, că și bacilul tuberculozei poate pătrunde prin pielea în aparență intactă, nu numai prin pielea rasă, dar și prin cea tunsă, și se poate arăta că în cazurile noastre bacilul nu a pătruns prin crăpături, ci prin foliculii piloși neproducînd nici o leziune la punctul de invaziune, ci adresîndu-se direct ganglionilor limfatici celor mai apropiați.

Deja autorii vechi și chiar Koch au presupus că bacilul tuberculozei ar putea să pătrundă la copii prin pielea modificată prin eczeme și zgîrieturi. Într-adevăr, acest mod de infecțiune devine cu atît mai probabil, cu cît și la copii, ganglionii gîtului, gîlcile, de multe ori reprezintă primele modificări ale scrofulozei. Se afirmase chiar că și boala de piele, eczema copiilor, ar aparține scrofulei.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Am putea — în urma experienţelor noastre — admite că la copiii la care există atare leziuni mici ale pielii, aceste leziuni, precum şi microbii care provin parte din pielea intactă şi care se aşează şi se cultivă în mijlocul pielii bolnave, ar favoriza intrarea bacilului tuberculozei, provenind fie din laptele fie din sărutatul sau contactul mamei tuberculoase.

Acest bacil ar intra în modul arătat în limfatice şi de aici în ganglionii gîtului, unde s-ar forma primul focar tuberculos sau scrofulos. De aici tuberculoza ar progresa încet în profunzimea pieptului, producînd tabloul clinic al scrofulozei cu toate consecinţele şi complicaţiunile sale.

Rezultă de aici că presupunerea veche, după care eczemele aparţin scrofulozei, capătă o confirmare experimentală, şi că trebuie astăzi să contăm că şi pielea nemodificată sau foarte puţin alterată, poate fi o poartă de intrare a bacilului tuberculozei, constatîndu-se totdeodată că mai cu seamă pielea de pe faţă, în jurul gurii şi nasului, sînt locurile cele mai periclitate şi care trebuie anume ferite de contactul cu bacilul tuberculozei.

La această poartă de intrare se adaugă însă fără îndoială altele mai importante, care se găsesc, precum am arătat aceasta de mult, mai cu seamă în nivelul amigdalelor, care de obicei sînt în stare de iritaţiune la copiii scrofuloşi.

Este important a se constata că în experienţele noastre bacilii pot face invaziunea lor în aceste regiuni, fără a face acolo leziuni tuberculoase, străbătînd fără a lăsa urme pînă în ganglionii limfatici apropiaţi şi chiar depărtaţi.

Sper că prin aceste lucrări, arătînd posibilitatea invaziunii microbilor prin piele şi condiţiunile în care se produce infecţiunea prin această cale, am putut contribui în mod esenţial nu numai la cunoştinţele noastre asupra infecţiunii, dar mai cu seamă la prevenirea unei serii de infecţiuni din cele mai grave.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

HIPOGENEZA RENALĂ

Dl. prof. Babeş prezintă organele unui cadavru autopsiat în spitalul Filantropia. Cadavrul aparţinea unei femei de 30 de ani, care intrase în serviciul d-lui dr. Nanu-Muscel, pentru o maladie care a debutat cu vreo 3 zile mai înainte prin febră, tuse, hemoptizie şi a terminat în comă.

Urina conţinea foarte multă albumină. La autopsie se constată că femeia e foarte slabă şi palidă. *Laringele şi bronhiile* sînt injectate şi acoperite cu mucus sanghinolent, care în *bronşiole* era purulent. Însămînţările pe mediile de cultură n-au dat însă nimic. *Plămînii* sînt edematiaţi. În *cord* se vede o leziune importantă. Miocardul ventriculului stîng e enorm de îngroşat, de vreo 3 cm; e palid, gri-gălbui şi e puţin mai friabil [decît normal]. *Aorta* normală. *Stomacul,* contractat. Mucoasa îngroşată cu mucozităţi purulente. Aceleaşi leziuni se văd şi în intestin. Rinichii mici, foarte uşori, care împreună cu elementele din hil cîntăresc: stîngul 50 şi dreptul 60 de grame. Consideraţi singuri şi goi n-au mai mult decît vreo 30 grame fiecare. Rinichiul stîng era într-o anomalie de situaţiune, căci se afla cu 3 cm mai jos de capsula suprarenală. Artera şi ureterul său sînt foarte fine şi subţiri. De altă parte, îi lipseşte buza anterioară a hilului. Capsula sa se decortică uşor. Rinichiul drept are ureterul şi artera normală, dar la el se vede bine lobulaţiunea fetală. Suprafaţa e granuloasă, brună-gălbuie, cu venele foarte pronunţate. Însă consistenţa organului e flască, nu-i dură ca în nefrita interstiţială, cum s-ar părea că este în acest caz. Substanţa corticală e subţire numai de cîţiva milimetri. Piramidele sînt mici şi greu de limitat. Bazinetul e dilatat şi ia o mare parte la volumul organului. *Deci avem un rinichi mic a cărui leziune e de origine fetală.*

D-sa aminteşte alte serii de rinichi la care a găsit asemenea insuficienţe congenitale. Într-un caz a avut agenezia unui rinichi cu dubla dezvoltare a aceluia din partea opusă. Alteori a observat rinichii formaţi numai din bazinet, la care a mai găsit cîţiva glomeruli şi foarte puţini tubi degeneraţi, cu epiteliul proliferat încît le astupa lumenul. În asemenea cazuri vasele erau mult alterate. Arterele erau calcificate şi leziunea lor explica leziunile renale. Prin urmare, în acest caz, atrofia renală era în funcţie de arterioscleroza organului. D-sa a făcut secţiuni histologice din rinichiul de astăzi şi la microscop a găsit următoarele importante leziuni: lipsa aproape completă a glomerulilor şi în parte a parenchimului. Tubii formează centrul unor focare inflamatorii, căci în jurul lor se văd mase embrionare şi unele mase de culoare roşie, care străbat în interiorul lor. Pereţii tubilor sînt proliferaţi şi nu se găsesc hematii în lumenul lor. Arterele sînt foarte lezate fiind atinse de arterioscleroză. Această leziune are însă o însemnătate particulară, căci procesul de scleroză nu s-a localizat pe nişte artere normale, ca dispoziţie, structură şi număr, ci pe nişte artere, care au fost mici şi au avut o structură nedezvoltată. Această scleroză a trebuit să fie timpurie; ea n-a avut timpul să se dezvolte o dată cu evoluţia aşa de rapidă a boalei, care a omorît femeia.

Leziunile microscopice ale acestor rinichi ar putea fi luate de unii drept una din următoarele modalităţi anatomo-patologice: sau o nefrită interstiţială, sau o arterioscleroză. În acest caz n-avem a face cu o nefrită interstiţială din mai multe motive: 1) cliniceşte am avut foarte multă albumină, 2) lipseşte aderenţa cu capsula, 3) n-avem duritatea rinichiului nefretic, 4) piramidele sînt extraordinar de mici, 5) n-avem paliditatea substanţei corticale şi în fine 6) nu prezintă în condensarea ei, rărirea glomerulilor lui Malpighi. Pe de altă parte leziunile renale nu corespund cu o arterioscleroză, căci după cum am văzut, scleroza n-a lezat nişte artere primitiv normale, cum ar trebui să fie în arterioscleroza francă, ci unele artere mici şi nedezvoltate.

Pentru prof. Babeş, leziunile acestor doi rinichi şi în special ale celui stîng, ţin de o anomalie de dezvoltare a acestor organe, în special printr-o *hipogeneză congenitală*. Această hipogeneză congenitală este caracterizată macroscopic prin insuficienţa elementelor descrise mai sus, iar microscopic, prin raritatea histologică a glomerulilor și prin aterioscleroza unor vase nedezvoltate. Această din urmă constatare anatomo-patologică, face pe dl. prof. Babeș, să tragă următoarea concluzie: *Ori de cîte ori găsim o arterioscleroză renală cu rinichi foarte mici la un tînăr, această leziune este o probă pentru hipogeneza rinichilor săi.*

Leziunile inflamatorii ce s-au găsit în rinichi sînt în legătură probabilă cu producțiunile septice dezvoltate la nivelul bronhiilor bolnavei. Aceste producțiuni ce trebuiau să se elimine prin rinichi au dat acestora ultima lovitură și i-au făcut astfel cu totul insuficienți.

După expunerea acestui caz, dl. prof. Babeș amintește celelalte anomalii congenitale ale rinichilor, considerîndu-le în raport cu prognoza oamenilor atinși de aceste anomalii și termină cu un deziderat de ordin clinic, anume, că ar trebui să se găsească un sindrom precis prin care să se pună diagnoza clinică de nefrită, unor rinichi hipogenetici.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

SPIROCHETE ÎN SIFILIS CONGENITAL

Dr. prof. Babeş şi I. Panea prezintă piese cu *Spirochaeta pallida Schaudinn,* dintr-un caz de sifilis congenital din serviciul d-lui prof. Drăghicescu.

În istoricul spirililor, au fost constataţi de mult în leziunile sifilitice ale organelor genitale (Berdal şi Bataille 1891, Rona (Budapesta) 1903), fără a se fi văzut însă în ei agentul etiologic al sifilisului şi fără a se putea şti precis dacă spirilii observaţi sînt aceiaşi cu cei ai lui Schaudinn. După descripţiunile ce le-au dat însă, par să fi văzut mai ales *Spirochaeta refringens.* Bordet şi Gengou de la Bruxelles, spune Mecinikov, sînt singurii care au văzut în adevăr *Spirochaeta pallida* înaintea lui Schaudinn, dar fiind descurajaţi de negăsirea lui decît în plăci mucoase din gură, unde ceva asemănător poate să fie şi în stare normală, n-au mai continuat cercetările. În gură, a descris şi prof. Babeş un spiril foarte fin şi palid, destul de asemănător. În balanopostită şi în papilomele organelor genitale se găseşte un spiril mai gros, cu ondulaţiuni mari şi care se colorează uşor. Schaudinn şi Hoffmann în ultima publicaţiune, insistînd asupra dualităţii spirochetelor genitale, spune că găsesc pe aceasta din balonopostită etc. şi în sifilis, pe cînd pe *Spirochaeta pallida,* care e foarte mică, cu forma în „tire-bouchon" nu au găsit-o decît în sifilis. Pînă acum au găsit aceşti paraziţi în şancrele indurate, în condilome, în ganglionii tumefiaţi o dată cu leziunile primare, în papule secundare şi în ceea ce au extras prin presarea splinei.

Dr. S. Nicolau (cazuri din clinica dermato-sifilitică a prof. Petrini, Galaţi) a găsit şi ne-a arătat preparaţiuni din plăci mucoase din gură, la care se putea însă obiecta cele observate mai sus.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În ședința Societății anatomice de la 23 aprilie, prof. Babeș a demonstrat preparațiuni dintr-un caz de sifilis ereditar hemoragic, în care pe lîngă leziunile caracteristice ale ficatului și ale splinei, s-au găsit și hemoragii multiple. În acest caz s-au găsit în splină și în sînge, pe lîngă niște celule mai mici decît leucocitele și niște filamente ondulate care semănau cu spirilii. S-au constatat și niște formațiuni spirilare libere care corespund cu descripțiunea lui Schaudinn; ceea ce era caracteristic în acest caz era cantitatea mare de eozinofile în sînge și în toate organele, semănînd cu o hiperleucocitoză. Culturile în aceste cazuri au dat streptococi.

Mecinikov, într-un memoriu prezentat la Academia de medicină, a expus rezultatele investigațiunilor ce le-a făcut pe maimuță și pe om, arătînd că *Spirochaeta pallida* există și în șancrul indurat al cimpanzeilor și al macacilor, și de asemenea în papulele uscate la om. Levaditi a găsit *Spirochaeta pallida* în veziculele pemfigusului heredosifilitic precum și în ficatul, splina, pulmonul și papulele cutanate ale heredosifiliticilor. În același timp Buschke și Fischer au găsit-o de asemenea în ficatul și splina heredosifiliticilor.

În cele trei cazuri de heredosifilis pe care le-am avut noi, ultimul mai ales este foarte abundent în leziuni sifilitice și ne-a hotărît să urmărim topografia distribuțiunii spirochetei.

Primele două cazuri, pe lîngă leziunile sifilitice, mai ales ale ficatului, erau cu purpură și pete mari hemoragice, care probabil erau în legătură cu asociația streptococului ce s-a cultivat din însămînțările făcute la necropsie. Ultimul caz are pemfigus, coriză, conjunctivită, vasele ombilicale îngroșate. Ficatul foarte mare, galben-verzui, cu o duritate inegală, mai mult moale și conține un sînge foarte diluat. Splina mare. Pneumonie albă tipică; musculatura, albă și mai rigidă. Inima conține sînge lichid. Capsulele suprarenale foarte curioase, transformate într-o masă griză-roșie, cu ganglioni limfatici. Ganglioni limfatici foarte roșii.

Atragem atențiunea că în preparațiunile pe care le-am examinat și din care demonstrăm și aici, sînt numai spirochete palide.

Tehnica de care ne-am servit e fixarea în alcool-eter și colorațiunea cu amestecul „Giemsa II Eosin m. Azur" (Leitz) și Romanowski, făcut cu 2 picături într-o soluțiune de albastru de metilen alcalinizat cu carbonat de sodă, cu 6 cc de apă distilată și 6—8 pictăuri dintr-o soluţie de sodă cu 6 cc de apă distilată; se pun şi 6—8 picături dintr-o soluţie de eozină. B. A. extra 1‰, după cît e titrajul rezistenţei la precipitare al soluţiei de albastru de eozină. Ceea ce se pare că se cere ca particular în coloraţiunea cu Romanowski, e reducerea cît mai mult posibil a cantităţii de albastru sau o diluţiune mare. Coloraţiunea a durat între 16—20 ore.

Spirocheţii sînt coloraţi într-un roz-violaceu foarte palid şi mai întotdeauna greu de văzut din cauza unei coloraţiuni aproape identice a cîmpului înconjurător. În jurul lor se văd adesea nişte mici vaçuole, care ar putea fi din cauza mişcărilor lor sau poate sînt din cauze independente de ele. Unele spirochete ajung la 14 μ lungime. Ele sînt foarte subţiri (3—5 μ), mai ales la extremităţi, unde se termină de obicei într-un vîrf foarte fin, pierdut. De multe ori se încurbă la capăt. Alteori totul formează un unghi, mai ales obtuz. Spre mijloc se îngroaşe puţin, spiralele par a fi mai strînse şi foarte regulate.

Numărul spiralelor e de 16—18.

În ceea ce priveşte distribuţiunea cantitativă a spirochetei, ea e foarte capricioasă. Am găsit existînd foarte multe numai în cîte un punct al unui preparat, pe cînd în rest nu exista nici unul, sau în alte preparate din acelaşi organ nu existau de loc. Totuşi credem că trebuie de remarcat cantitatea mare pe care am găsit-o în preparaţiunile din capsula suprarenală, unde erau cîmpuri microscopice de cîte 10—20 spirochete, în unele părţi formînd chiar pachete şi nişte formaţiuni rotunde puţin mai închise, de unde se desfac pachete de spirochete.

Urmărind distribuţiunea spirochetei şi în alte organe, am mai găsit destul de multe în ficat. Mai puţine am găsit în splină, ganglionii limfatici, pulmoni şi în veziculele de pemfigus.

Noi am găsit şi în sîngele luat din cord, şi în ceea ce s-a raclat de pe conjunctivă. Ceea ce pare a prezenta o importanţă deosebită, e găsirea lor în capsula suprarenală într-o cantitate relativ foarte mare.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

OBSERVAȚIUNI DESPRE MALARIE ÎN ROMÎNIA ȘI COMBATEREA EI

Sînt abia cîţiva ani, de cînd lupta sanitară a luat un avînt nou, mai cu seamă în urma tristei constatări că măsurile sanitare aplicate pînă acum nu sînt suficiente pentru a asigura sănătatea şi sporirea populaţiunii.

Statul, care prin anumite legi s-a angajat ca să asaneze localităţile şi să supravegheze sănătatea ţăranului, nu a luat măsuri serioase pentru executarea mandatului său. Guvernele nu au fost pătrunse de necesitatea urgentă de a face sacrificii mari materiale şi chiar administraţiunea sanitară nu cuteza a insista prea mult asupra cerinţelor urgente, nefiind îndestul orientată asupra mijloacelor de întrebuinţare.

Astfel, cu toată legea sanitară, cu toate măsurile sanitare luate, cu toate cheltuielile destul de mari ale Serviciului sanitar, ţara nu s-a asanat şi ţărănimea a căzut din ce în ce mai mult în sărăcie şi începe a arăta semne neîndoioase carenţiale. În nenumărate rînduri am căutat să atrag atenţiunea guvernelor asupra pericolului şi să arăt că grija principală a unui guvern patriotic trebuie să fie regenerarea sanitară a ţărănimii...

Rezultatele acestei lupte ar fi surprinzătoare; nu este însă scopul meu de a desfăşura opera ... sanitară săvîrşită chiar şi pînă acum, care a produs scăderea mortalităţii şi din cauza aceasta sporul populaţiunii, care a ajuns în anul trecut la numărul de aproape 100 000 de suflete, voiesc însă să semnalez aici încercările făcute pentru a combate unul din flagelele cele mai răspîndite ale ţărănimii, adică malaria sau paludismul.

Combaterea acestei boale endemice a făcut progrese numai în anii din urmă, căci mai înainte se credea că pentru a combate boala,

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

trebuie să se regleze regimul apelor, trebuie drenată ţara, trebuie secate bălţile, adică nişte lucrări mari care, mai cu seamă la noi, nu se pot executa decît cu muncă şi cheltuieli imense şi cer un timp foarte îndelungat.

Guvernele şi administraţiunile sanitare erau deci descurajate faţă de cerinţele ştiinţei.

Însă descoperirile noi asupra malariei au simplificat deodată mult problema.

Descoperirea lui Ross că ţînţarii transmit malaria a aruncat o lumină nouă asupra acestei boale. Această descoperire a fost precedată de bănuieli şi de ipoteze, astfel Marcus Terentius Varro, în timpurile lui Pompeius, scrisese că frigurile sînt produse de nişte animalicule venind din bălţi, apoi şi ţăranii italieni afirmau că frigurile vin de la ţînţari.

Dr. Ross, Manson şi mai cu seamă Schaudinn au arătat că, într-adevăr, microbul malariei îşi petrece o parte din ciclul său de dezvoltare în corpul ţînţarului.

Anume, ţînţarul numit *Anopheles maculipennis*, înţepînd şi sugînd sîngele de la un om malaric, primeşte împreună cu sîngele şi parazitul în stomac; aici se întrunesc paraziţii masculini şi cei femenini, apoi se încapsulează şi se înmulţesc dînd loc la aceşti sporozoiţi la care, examinîndu-i mai în de aproape, am găsit nişte prelungiri particulare cu ajutorul cărora se mişcă, avînd prin aceasta oarecare asemănare cu infuzoriile.

Aceşti paraziţi intră în glandele salivare ale ţînţarului şi de aici, prin înţepături, în sîngele omului. Am observat că înţepătura ţînţarului anofel este puţin dureroasă şi nu produce acea umflătură şi mîncărime, ca înţepătura ţînţarului ordinar, *Culex pipiens*. Sînt regiuni, mai cu seamă cele malarice, unde anofelii sînt mai numeroşi decît culecşii. După cercetările noastre, frecvenţa anofelului depinde şi de an şi de anotimp; astfel, în anul 1902, la Sulina, nu erau decît 10% anofeli şi 90% culex, în anul trecut din contră, s-au găsit mai mulţi anofeli. Depinde şi de locul unde se caută; astfel, în locuinţe se găsesc mai mulţi anofeli. S-au mai găsit anofeli la noi în ţară în judeţul Roman, la Roman, la Doljeşti şi la Strunga; în judeţul Ilfov la Domneşti, unde am găsit în anul 1900 cel dintii ţînţar al malariei la noi în ţară; apoi s-au găsit cantităţi mari de anofeli în Chirnogi şi Frăsinet, în judeţul Covurlui, în localităţile Siviţa, Tătarca şi Folteşti; în Teleorman s-au găsit în Belitori.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Un alt țînțar, *Anopheles pseudopictus*, care de asemenea transmite malaria, l-am găsit la Sulina, cam 1—2% din țînțarii culeși în anul prezent; aici se vede că sînt mai frecvenți; acest anofel s-a mai găsit și în Covurlui, unde de asemenea este mult mai rar ca *Anopheles maculipennis*.

Pe cînd la București, anophelul este mai rar, se găsește aici *Culex pipiens* și alte feluri de culex. La Sulina, după Mezincescu, *Culex pipiens* este mai rar decît *Culex Richardin*, care foarte probabil nu transmite malaria.

Deja în anul 1893 (Archives de Méd. Expérim.) împreună cu dl. dr. Gheorghiu, am stabilit formele malariei care se găsesc în Romînia, am constatat toate formele paraziților febrei terțe, cuarte și celei grave tropice (estivo-autumnale).

În lucrarea noastră am stabilit ciclul de dezvoltare al parazitului în raport cu boala și am descris formele grave ale febrei tropice care produc moartea prin astuparea vaselor cerebrale cu paraziți, căci acest parazit nu se înmulțește în interiorul sîngelui, ci în organele interne și anume, în vasele mici ale creierului.

Am mai constatat în malaria cronică și fără febră niște forme particulare, rezistente, care corespund stadiilor sexuale a căror dezvoltare o observăm în corpul țînțarilor. În aceste cazuri, cu o splină enormă, s-a găsit și o înmulțire a globulelor albe din sînge. În această lucrare am stabilit forma inelară cu un punct cromatic al parazitului, înainte și după invaziunea sa în interiorul globulelor roșii. De asemenea, am descris cel dintîi, multiplicațiunea indirectă prin cariochineză a celor două forme sexuate și m-am pronunțat, în mod categoric, în contra opiniunii generale, că aceste forme ar fi sterile.

Astfel am contribuit și noi la o concepțiune mai bună asupra diferitelor forme ale parazitului.

Astăzi știm că observațiunile noastre erau exacte, că primul stadiu al parazitului este inelul și că semilunile, departe de a fi sterile, reprezintă formele sexuate. Trebuie presupus un ciclu dublu de dezvoltare al parazitului; întîiul sau endogenul începe cu invaziunea unui corp inelar în globulul roșu al sîngelui, unde devine amiboid, apoi se divide îndirect și în urmă se reunește sub forma unei rozete. Segmentele (microzoiții) devin libere și intră din nou în globulele roșii. Febra începe cînd parazitul intră în diviziune și forma febrei depinde de varietatea parazitului; parazitul al cărui ciclu de dezvoltare durează o zi produce febra terță, cel cu un ciclu de două zile produce febra cuartă.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

După ce acest ciclu de dezvoltare s-a repetat de mai multe ori, începe formarea unor corpusculi mai mari, din care unii masculi au nişte prelungiri (microgameţii), pe cînd femelele mai groase (macrogameţii) nu posedă prelungiri. Aceste forme, cînd sînt luate de ţînţari, se dezvoltă acolo mai departe; cu ajutorul prelungirilor, masculii fecundează femele, şi peste cîteva zile se dezvoltă sporozoiţii cu care ţînţarul infectează pe om prin înţepătura sa.

În urma descoperirii infecţiunii malariei prin ţînţari, s-a studiat viaţa acestor insecte şi s-a stabilit că din ouăle anofelilor depuse în băltoace sau în mici adunături de apă în jurul caselor, primăvara ies larvele, din care se dezvoltă ţînţarii în diferite anotimpuri; după observaţiunile lui Grassi şi la noi în ţară ale d-lui Panea, la Siviţa, ţînţarii ies din larve deja la sfîrşitul lui mai, pe cînd în Moldova (Strunga), anofelii încep să zboare la începutul lui iulie, întocmai ca în Italia.

S-a recomandat ca băltoacele şi apele în care trăiesc larvele să fie acoperite primăvara cu un strat subţire de petrol, pentru a omorî aceste larve; dar, considerînd greutatea executării — căci după orice ploaie se produc băltoace, noi surse de supravieţuire continuă — apoi fraudele cu petrol şi neglijenţa aplicării care vor compromite rezultatul dorit, majoritatea igieniştilor au renunţat la acest mod de combatere.

Apoi s-a recomandat, mai cu seamă în Italia, apărarea muncitorilor prin măşti şi mănuşi, însă curînd s-a renunţat şi la această măsură, imposibilă de aplicat. Nici ungerea părţilor descoperite cu substanţe grase sau dezinfectante nu are nici un efect, neîmpiedecînd ţînţarii de a înţepa.

Deşi sistemul de a pune site de fier înaintea uşilor şi ferestrelor, pentru a împiedica intrarea anofelilor în locuinţe, ce s-a executat cu multe cheltuieli în jurul cantonierilor de la calea ferată italiană, a produs o diminuare evidentă a cazurilor de malarie, totuşi acest sistem de apărare este greu de executat, considerînd că la noi, în timpul căldurilor mari, nu s-ar putea obţine ca oamenii să nu doarmă cu ferestrele deschise sau chiar afară din casă. Mai trebuie ştiut că anofelii, deşi înţeapă mai mult noaptea, totuşi înţeapă şi seara, înainte de omul îşi închide casa, şi chiar ziua la umbra deasă a arborilor, astfel încît nici această măsură nu a dat rezultate sigure şi nici nu se poate aplica pe o scară mai mare. Cu toate acestea, va fi bine de a alunga ţînţarii seara din apropierea locuinţelor şi din camerele de dormit, prin aprinderea prafului de tufănică, amestecat cu nitrat de potasiu. Nici secarea bălţilor chiar, dacă s-ar putea obţine, nu ar stîrpi malaria, căci nu atît bălţile mari şi într-o depărtare oarecare de la locuinţe, dar mai cu seamă băltoacele mici, sau apa din şanţurile satului, sau micile adunături de apă din jurul caselor şi puţurilor sînt locurile de predilecţie ale anofelilor.

Aceste insecte nu zboară nici departe, nici înalt, astfel încît, dacă cel puţin în interiorul satelor s-ar putea desfiinţa aceste adunături de apă, dacă s-ar putea da drumul apelor din mijlocul satului, s-ar face un pas mare pentru asanarea localităţii, precum şi pentru combaterea malariei.

Însă sîntem încă departe de a putea executa în toate localităţile această operă importantă de asanare, încă cu mult mai puţin putem, pentru moment, să secăm toate apele stătătoare sau să executăm regimul drenărilor şi canalizărilor.

Ar trebui să insistăm, deocamdată, a depărta cît de curînd apele stătătoare, cel puţin din mijlocul satului.

Însă nici această măsură nu va face să înceteze malaria, căci totdeauna vor rămîne în multe localităţi adunături de apă, proprie pentru a servi culturii ţînţarilor.

Există însă un mijloc sigur şi care trebuie întrebuinţat fără întîrziere pentru a scăpa de boală: este metoda de chininizare a lui Koch.

De mult se dă chinină împotriva malariei, însă se dă astfel încît mai mult protejează boala decît o combate. Neapărat, un număr de impaludaţi se vindecă dacă iau multă chinină, însă împotriva malariei ca boală populară, ca endemie, chinina nu a dat nici un rezultat favorabil.

Aceasta se va pricepe, dacă considerăm că în regiunile tropice malaria este adeseori o boală a copiilor şi se propagă prin copii, care de multe ori fără a avea friguri şi fără a părea bolnavi, au tocmai paraziţi sexuali în sînge.

Toţi copii trecînd prin boală, cei care nu se prăpădesc rămîn imunizaţi, astfel încît chiar dacă ţînţarul înţeapă pe cei adulţi, aceia nu se mai îmbolnăvesc; numai copiii mici, care n-au trecut prin boală, se mai infectează prin înţepătură şi fac malaria în copilărie.

Dacă într-o atare localitate dăm chinină în modul cum s-a dat pînă acuma, efectul va fi că se va întrerupe procesul de imunizare al copiilor, astfel încît în urma chininizării, şi cei adulţi vor deveni sensibili pentru malarie.

Chinina întrerupînd deci imunizarea, trebuie dată astfel, şi pe o scară aşa de mare, încît populaţiunea întreagă să fie deodată prevenită şi vindecată de malarie.

Trebuie să nu uităm că ţînţarul malariei numai atunci va propaga boala, dacă mai înainte a muşcat pe un om cu malarie; dacă într-un moment dat ţînţarii nu mai găsesc oameni cu parazitul sexual în sînge, ei nu mai pot propaga malaria şi endemia se stinge.

Cum trebuie deci procedat pentru a face ca oamenii să nu mai conţină parazitul malariei?

1. Trebuie cîţiva ani de-a rîndul, primăvara, în toate regiunile malarice din ţară, să se descopere oamenii malarici, anume şi aceia care par a fi sănătoşi. Acest lucru nu se poate face în mod raţional decît examinînd sîngele oamenilor din regiunile malarice, mai cu seamă al celor care au suferit de friguri şi al copiilor cu splina mare etc.

2. Aş împărţi ţara în trei părţi după regiunile: 1) avînd puţină malarie, 2) mai multă şi 3) foarte multă malarie. Numai regiunile cu foarte puţină malarie şi fiind destul de izolate de cele malarice vor fi scutite de aceste măsuri generale. În regiunile foarte malarice, cu cel puţin 20% malarici, trebuie stabilit un regim mai sever.

3. În localităţile cu puţină malarie, putem să ne limităm a desfiinţa, întrucît va fi cu putinţă, apele stătătoare din interiorul satului şi să tratăm pe cei malarici în mod raţional, adică ţinînd seama de faptul că chinina omoară parazitul malariei, dacă se dă 5 ore înaintea accesului şi într-o cantitate mai mare, repetîndu-se doza de 1 g pentru adult, zilnic, timp de 6—8 zile; fiecare malarie sau [cel] la care s-ar descoperi parazitul va fi astfel tratat şi, ca precauţiune, va mai lua la 9—10 zile cîte 1 g de chinină timp de două luni.

4. Va trebui să se caute primăvara în diferite regiuni malarice şi în fiecare localitate în parte, locurile unde se găsesc larvele anofelilor şi epoca cînd încep să zboare. În acelaşi timp, se vor căuta şi stirpi anofelii adulţi, care au trecut iarna în interiorul locuinţelor şi care sînt în stare să transmită oricînd boala.

În aceste regiuni, nu numai cei cu friguri, dar şi cei care au suferit anul trecut de friguri, precum şi copiii cu splină malarică vor căpăta în iunie şi iulie, într-un interval de 9—10 zile, cîte 1 g de chinină (copiii mai puţin).

5. În localităţile cu multă malarie, locuitorii se vor împărţi în 4 grupe: 1) acei care nu au suferit de friguri, 2) care au suferit anul trecut, neavînd însă parazit în sînge, 3) care au parazitul în sînge,

însă nu suferă de friguri, 4) care suferă de friguri, fiind infectați de țințari care au trecut iarna.

6. În toate localitățile cu multă malarie va trebui organizat un serviciu special. Consiliul sanitar superior a organizat anul trecut, spre încercare, atare servicii sub conducerea a cîte unui membru al institutului nostru sau al Laboratorului de medicină experimentală, anume d-nii dr. Irimescu, Panea și Gorescu, care lucrau după instrucțiunile noastre.

S-au ales localitățile Chirnogi, Frăsinet din Ilfov, Strunga din Roman, Sivița, Tătarca și Foltești din Covurlui și Belitori din Teleorman, unde d-nii medici de mai sus s-au transportat primăvara, înaintea timpului cînd încep să apară țînțarii.

În aceste localități, o mare parte a locuitorilor a suferit anul trecut de friguri. La Strunga, dintre 241 de locuitori, mai mult de 50%, adică 122 au fost malarici. Dl. Panea a găsit acolo 22 de recidiviști, adică care aveau friguri primăvara înaintea aparițiunii anofelilor, unii fiind înțepați de anofelii care au trecut iarna în casele locuitorilor. Dl. Panea a găsit atare anofeli conținînd paraziți. Înainte de toate, s-a examinat cîte o picătură de sînge a fiecărui locuitor și s-a găsit un singur fel de parazit la toți, adică plasmodiul *vivax* sau parazitul febrei terțe; acest fapt ne arată că și aici, dacă populațiunea ar fi fost izolată, s-ar fi produs imunitatea adulților, căci această imunitate nu se produce decît împotriva unei singure varietăți de malarie, omul rămînînd sensibil pentru alte forme ale parazitului.

S-a mai constatat, de la început, că existau cantități mari de larve de anofeli, ceea ce proba că și în anul curent era pericolul unei mari epidemii.

Imediat după examenul sîngelui s-au împărțit oamenii în două grupe: cei cu parazit în sînge și cei fără parazit.

Cei dintîi, 26, au fost tratați cu chinină în modul arătat mai sus, pe cînd cei fără paraziți au fost supuși la un tratament profilactic tot cu chinină, și anume 214 persoane sănătoase au căpătat timp de 3 luni, la fiecare 9—10 zile, cîte 1 g de chinină, 14 au căpătat numai din cînd în cînd chinină în mod neregulat, iar 32 de persoane sănătoase nu au căpătat de fel chinină.

Rezultatul acestei încercări a fost cît se poate de doveditor.

După ce pe la 15 iulie țînțarii au început să zboare, tot s-au mai găsit oameni cu paraziți în sînge, și anume oameni veniți din afară și cărora nu s-a putut încă omorî parazitul.

Într-adevăr, atare străini constituie un mare pericol în combatarea malariei şi numai o chininizare sistematică poate să pună populaţiunea la adăpost. S-a dovedit anume că anofelii, deşi s-au încărcat cu parazitul malariei provenind de la străini, deşi au înţepat pe toţi locuitorii, aceşti locuitori erau deja garantaţi prin chininizarea preventivă sistematică împotriva infecţiunii, căci nici unul din cei 214 chininizaţi în mod sistematic, nu a mai căpătat boala, pe cînd din cele 32 de persoane, care nu au fost prevenite prin chininizare, 15 s-au îmbolnăvit.

Şi dintre cei 14, care nu au fost chininizaţi în mod sistematic şi care au luat numai din cînd în cînd puţină chinină, 5 au mai căpătat boala.

Acelaşi rezultat a obţinut dl. dr. Irimescu în Frăsinet, Ilfov, unde vreo 30% dintre locuitori suferă în fiecare an de friguri.

Printre 470 de oameni sănătoşi, supuşi la cura preventivă, nu s-a mai îmbolnăvit nici unul, pe cînd printre 70 de oameni care au servit de control, adică nu au căpătat chinină, 29% s-au îmbolnăvit de friguri.

Tot atît de sigure sînt rezultatele obţinute de dl. Gorescu în Teleorman. Aici, mai mult de 20% au suferit în fiecare an de friguri. S-au supus 1800 de oameni curei preventive şi nu s-a mai ivit la nici unul boala. 800 de oameni sănătoşi au servit de control, adică nu au primit cura preventivă şi printre aceştia, 20% s-au îmbolnăvit de friguri.

De aici reiese că prin chininizare preventivă se poate stîrpi malaria în mod cert, chiar într-o localitate unde mai înainte, în fiecare an, jumătatea populaţiei suferea de friguri.

Considerînd că frigurile palustre, prin frecvenţa lor extraordinară în ţară (fiind mai multe sute de mii de malarici în ţară), prin consecinţele lor — producînd o slăbire generală a organismului şi de multe ori boale cronice, chiar mortale — contribuie în prima linie la scăderea potenţialului biologic al populaţiei, un atare rezultat strălucit şi care nu s-a putut obţine pînă acuma prin nici o altă metodă, trebuie îmbrăţişat şi executat de urgenţă, pe o scară mare cu cea mai mare rigurozitate.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CORPUSCULII LUI NEGRI ŞI PARAZITUL TURBĂRII

De la lucrările fundamentale ale lui Pasteur asupra turbării, însuşi Pasteur şi un mare număr de autori au căutat parazitul acestei boale, descriind ca microbi ai turbării nişte granulaţiuni rotunde, de un diametru variabil. Unii autori au descris chiar culturile acestor microbi. Eu însumi am găsit diferiţi microbi, pe care i-am cultivat adeseori din centrii nervoşi ai animalelor turbate şi sacrificate.

În lucrarea mea asupra turbării (Virchow's Archiv, 1887), insistînd asupra frecvenţei unor culturi de microbi rotunzi, metacromatici şi care chiar în a 2-a şi a 3-a generaţiune determină uneori turbarea, am emis opiniunea că aceşti microbi nu sînt agenţii turbării, ci că ei favorizează dezvoltarea adevăraţilor paraziţi ai turbării, care se dezvoltă în anume condiţiuni pe lîngă aceşti microbi, dar *care nu sînt vizibili* cu mijloacele noastre actuale.

În zadar am căutat microbi în părţile centrilor nervoşi, care sînt cei mai alteraţi şi care reprezintă centrele de unde pornesc simptomele rabice. Se găsesc acolo atît leziuni destul de caracteristice, mai ales noduli embrionari în jurul celulelor nervoase grav alterate, cît şi diferiţi corpusculi hialini, înconjuraţi de zone clare (Analele Inst. Pasteur, 1891) corespunzînd în parte, corpusculilor descrişi mai tîrziu de Negri. În fine, am descris şi desenat, în atlasul nostru de histologie patologică a sistemului nervos, nişte granulaţiuni de o fineţe extremă, aşezate în protoplasma celulelor nervoase şi care se colorează cu metodele intensive cu ajutorul mordanţilor, fără însă a mă pronunţa asupra semnificaţiunii lor.

În 1904, experienţele lui Schüder şi Remlinger, arătînd că virusul rabic poate trece prin unele filtre impermeabile pentru cea mai mare parte a microbilor, explică pentru ce microbii turbării nu au fost văzuţi pînă acum. Într-adevăr, ei aparţin microbilor zişi „invizibili".

Eu însă am repetat aceste experienţe şi am găsit că microbul turbării poate trece prin unele filtre (Berkefeld 5) pe care le străbat unii microbi mici, avînd un diametru de aproape 0,1 μ. Prin filtrele prin care aceşti microbi nu mai trec, virusul rabic este de asemenea oprit, astfel că se poate conchide că virusul rabic este constituit din elemente de un diametru de aproape 0,1 μ. Într-adevăr, mi s-a întîmplat a face să treacă încă unii bacili, extrem de fini, bine vizibili cu sisteme *forte*, printr-o bugie Berkefeld, prin care virusul rabic nu mai trecea.

Într-o publicaţiune făcută la Academia Romînă (octombrie 1904) am comunicat acest rezultat, conchizînd că microbul turbării, deşi foarte mic, trebuie să fie încă vizibil şi că este probabil că tocmai pulberea fină, care se află în celulele degenerate, colorată foarte intens cu ajutorul mordanţilor, reprezintă, cel puţin în parte, parazitul turbării.

Acum în urmă, examinînd un mare număr de microbi şi de secţiuni din centrii nervoşi prin metoda Ramon y Cajal, am putut observa că prin această metodă, ca şi prin aceea a lui Van Ermengem pentru colorarea cililor, microbii apar mult mai mari ca prin alte metode. Într-adevăr, tratînd cu mare băgare de seamă — pentru a evita formarea precipitatelor — secţiuni din măduva rabică prin metoda Ramon y Cajal, combinată cu coloraţiune intensă cu Romanowsky sau Giemsa, se constată totdeauna un mare număr de granulaţiuni foarte fine, negre, analoge cu cele ce am obţinut, dar într-un mod nesigur, prin Giemsa sau Ziehl *forte*, după prepararea prealabilă a unor secţiuni foarte fine, printr-un mordant.

Înainte de a mă pronunţa asupra valorii acestei constatări, va fi foarte util a arunca o privire asupra corpusculilor lui Negri, din punctul de vedere al semnificaţiunii lor.

După cercetările mele, aceşti corpusculi sînt de mărimea unui nucleu de leucocit, uneori mult mai mici, de o formă ovoidă, metacromatici, eozinofili, hialini, înconjuraţi de o zonă clară produsă prin retracţiunea protoplasmei învecinate, conţinînd în interiorul lor un fel de vacuolă şi una sau mai multe granulaţiuni foarte fine.

Studiile mele făcute în parte în colaboraţiune cu dl. prof. Marinescu asupra acestor corpusculi, m-au condus la rezultatele următoare:

Acești corpusculi se află într-adevăr mai ales în celulele mari ale coarnelor lui Ammon și ale cerebelului. Noi am găsit însă rari corpusculi analogi, de asemenea în măduvă și bulb.

Într-o mare serie de piese, provenind din cele mai diferite leziuni experimentale și patologice nerabice, noi n-am regăsit acești corpusculi; numai într-un caz de intoxicație a unui cîine prin arsenic se putea constata că unele celule ale ganglionilor spinali conțineau corpusculi analogi cu corpusculii centrali pigmentați.

În turbare, se găsesc de asemenea, uneori în marile celule ale coarnelor anterioare ale măduvei, corpusculii hialini menționați mai sus, sau niște mase rotunde mai mari decît corpusculii lui Negri, rău limitați, puțin cam metacromatici și care reprezintă o degenerescență limitată a citoplasmei.

Se mai găsesc de asemenea niște corpusculi analogi dar mici, în cornul lui Ammon al pisicii neatinsă de turbare, care însă nu au corpusculi centrali.

În turbarea cîinelui corpusculii lui Negri lipsesc uneori, ei lipsesc întotdeauna în cazuri de turbare de pasaj [1]).

În ceea ce privește constatările mele recente asupra corpusculilor lui Negri, voi insista prin urmare:

1. Asupra prezenței lor aproape exclusive și aproape constante în turbarea de stradă la cîini.

2. Asupra faptului că marii corpusculi au sediul de obicei în unele părți de elecțiune ale celulei și mai ales la periferia ei, imediat dedesubtul nucleului, și în trunchiul celulelor mari.

3. De obicei celula și mai ales nucleul celulei care conțin corpusculii mari sînt aproape intacte, pe cînd celulele care conțin un mare număr de corpusculi mici arată adeseori leziuni.

Corpusculii mici se află mai ales într-un strat inferior, de celule mai mult piriforme decît triunghiulare, cu prelungirea mai scurtă și cu neurofibrile mai subțiri.

4. Corpusculii mari posedă o structură destul de complicată. Forma lor este de obicei eliptică, ei sînt bine limitați, citoplasma retractată în jurul corpusculului formează prin urmare o mică vacuolă ale cărei margini sînt formate de citoplasma densificată. Corpusculii posedă două capsule: o capsulă exterioară formînd cea mai mare parte a corpusculului, care este omogenă și metacromatică; ea se colorează în galben sau roz prin metoda Ramon y Cajal-Giemsa; ea trece

---

[1]) În urma pasajiilor experimentale (N. R.).

în altă capsulă mai închisă, puţin cam granuloasă şi care delimitează o parte clară rotundă sau ovoidă de un diametru variat.

Această parte clară conţine de obicei în centru un mic corpuscul rotund sau turtit şi bazofil, de un diametru de aproape 0,5—1 μ. Corpusculul se colorează cu culori bazice, dar mai palid ca nucleolul celulei. În acest corpuscul, se găsesc de obicei în centru încă şi alte granulaţiuni colorate în galben sau în brun prin metoda Cajal combinată cu coloraţiune intensă cu Romanowsky-Giemsa.

În alţi corpusculi există mai multe părţi clare sau vacuole conţinînd corpuri centrale dispuse în rozetă sau în roată. În aceste corpuri, granulaţiunile bazofile sînt mai puţin evidente. Uneori granulaţiunea centrală se prezintă ca un grăunte negru. Corpul palid din interiorul corpusculului este uneori excentric şi conţine două granulaţiuni bazofile polare sau o figură pătrată sau triunghiulară cu colţurile noduroase. La corpusculii aşezaţi la periferia celulei se observă adesea prelungiri protoplasmatice, astfel că totul se aseamănă cu o celulă fuziformă, al cărei nucleu e reprezentat de corpuscul.

5. Căutînd a zări originea corpusculilor, am reuşit a observa mai întîi o degenerescenţă hialină metacromatică acidofilă şi segmentară a celulelor mari. Înăuntrul acestei părţi hialine, care se continuă fără limită precisă în citoplasma celulei, se găsesc unul sau mai multe corpuri palide centrale, conţinînd granulaţiuni sau figuri analoge cu cele pe care le-am găsit în corpusculii lui Negri.

Într-o perioadă mai înaintată, partea hialină se detaşează de citoplasmă, ea devine eliptică, formînd un fel de sechestru în mijlocul citoplasmei. Într-adevăr, se pare că celula se desface printr-un proces de sechestraţiune de masa hialină, care nu este decît un produs al unei părţi a celulei. Această necroză este probabil produsă de micii corpusculi care se observă înăuntrul acestei mase hialine.

Prin urmare, s-ar putea interpreta corpusculii lui Negri ca nişte produse ale unei apărări celulare, ale unei sechestraţiuni a corpusculilor specifici, care au făcut invaziunea în aceste celule. Aceşti corpusculi produc o iritaţiune şi o degenerescenţă limitată a celulei, dar celula reacţionează contra acestei invaziuni, producînd o capsulă în jurul acestor corpusculi, a cărei material este furnizat de însăşi protoplasma modificată.

În acelaşi timp, corpusculii de asemenea se înconjoară de o capsulă proprie şi totul fiind aşezat într-o pierdere de substanţă a protoplasmei, formează un mare corpuscul al lui Negri.

Cu toate afirmaţiunile contrarii, eu nu pot admite că leziunile rabice pleacă numai de la cornurile lui Ammon sau de la cerebel, sau că aceşti corpusculi ai lui Negri reprezintă singuri microbii turbării, fiindcă leziunile rabice cele mai pronunţate se află în bulb şi în măduvă, regiuni care corespund simptomelor turbării.

Microbul turbării trebuie să fie fără îndoială răspîndit în toate centrele nervoase şi mai ales în substanţa cenuşie a bulbului şi a măduvei, care sînt foarte virulente şi din care o părticică abia vizibilă cu ochiul poate determina turbarea. Este chiar probabil că aceşti corpusculi ai lui Negri nu reprezintă sau nu conţin microbul activ al turbării, fiindcă celulele care le conţin sînt perfect sănătoase sau puţin modificate şi cornul lui Ammon prezintă o leziune mult mai puţin acuzată decît bulbul şi măduva.

Interpretarea mea a corpusculilor lui Negri, bazată pe fapte şi consideraţiuni avansate, este prin urmare următoarea :

Corpusculii lui Negri sînt foarte probabil expresiunea unei încapsulaţiuni şi sechestraţiuni a microbului turbării de către celulele foarte rezistente la acţiunea acestor microbi. Prin urmare, presupun contrariul a ceea ce afirmă autorii. După cercetările mele, nu de la cerebel şi cornul lui Ammon se degajează simptomele turbării, ci din contră, aceste regiuni şi unele din celulele lor sînt cele mai rezistente împotriva virusului, astfel că ele produc o mare capsulă în jurul microbului, încît totul împreună devine vizibil. Tot acest proces a fost descris de Mecinikov în tuberculoză, unde în celulele animalelor rezistente, bacilul este încapsulat într-o capsulă imensă.

6. Dar rezistenţa celulelor nu este absolută. Mi se pare că în cornul lui Ammon chiar există celule mai accesibile virusului rabic. În aceste celule prin urmare, ar intra un număr mai mare de paraziţi ; celula produce aici o capsulă mult mai mică, astfel încît în aceste celule se găsesc corpusculi mici abia depăşind adesea mărimea granulaţiunilor citoplasmei, deosebindu-se însă de ele prin metacromazia lor.

Aceşti corpusculi, de un diametru mai mic de 1 μ şi care sînt mai mult rotunzi, puţin coloraţi, conţin de obicei un mic corp clar. Dar nu se observă totdeauna înăuntrul lor un grăunte bazofil. În acelaşi timp citoplasma celulei, deşi formează o mică zonă clară în jurul corpusculului, nu produce o sechestraţiune manifestă a corpusculului, şi nucleul celulei chiar arată oarecare semne de degenerare. Însă, de obicei nu se poate vorbi de o adevărată degenerescenţă a acestor celule. Nici vasele, nici împrejurimile lor nu arată leziuni inflamatorii caracteristice turbării.

Este prin urmare probabil că unele celule ale acestei regiuni sînt cotropite într-un mod mai eficace de parazitul turbării, dar fără ca parazitul sau toxina lui să poată produce, în afară de o acţiune locală, această degenerescenţă profundă a celulei nervoase care se găseşte în măduvă, şi care începe chiar înainte de apariţia simptomelor turbării (Académie des sciences, 1898, *Lésions précoces de la rage*).

7. Nu este îndoială că acţiunea microbului asupra celulei nervoase este producerea degenerării ei, provocînd apoi acumularea caracteristică a micilor celule.

Toxina rabică se dezvoltă prin urmare după invazia microbului în celula nervoasă, prin nutriţiunea şi înmulţirea microbului. Microbul cotropeşte un mare număr de celule nervoase care îi opun o rezistenţă variată. Celulele cele mai sensibile sînt fără îndoială celulele radiculare ale măduvei şi bulbului; rezistenţa lor este aproape nulă şi trebuie să ne aşteptăm la o multiplicare remarcabilă a microbului şi a toxinei sale, mai ales în aceste regiuni şi în jurul acestor celule. Faptul că virusul fix nu produce nici corpusculii lui Negri, nici nodulii rabici, se explică uşor prin caracterul toxinei modificate, care nu mai conţine substanţă chimiotactică pozitivă, şi care nu produce această iritaţie particulară asupra celulelor cornului lui Ammon, care duce la degenerarea hialină şi încapsularea parazitului.

8. Prin urmare, trebuie presupus că corpusculii lui Negri nu reprezintă forma activă a parazitului turbării şi nu trebuie deci căutată această formă în celulele nervoase ale bulbului şi măduvei.

Aici microbul trebuie să existe în mari cantităţi, dar noi ştim din experienţele lui Schüder şi ale lui Remlinger că acest microb trece prin unele filtre care opresc cea mai mare parte a microbilor.

Microbul este deci foarte mic; atît de mic, încît nici chiar corpurile centrale ale corpusculilor lui Negri nu ar putea fi privite ca microbi intacţi ai turbării; fiind încapsulaţi, ei sînt probabil modificaţi, umflaţi.

9. După cercetările mele menţionate mai sus, s-ar părea că microbul turbării nu este invizibil, avînd un diametru de aproape 0,1 μ. Într-adevăr, prin unele metode de coloraţiune, tratînd piesele prin mordanţi şi pe urmă cu coloranţi bazici într-un mod foarte intensiv, eu am observat uneori grăunţe colorate de o fineţe extremă, ca un praf colorat umplînd celulele rădăcinilor, dar menajînd în acelaşi timp nucleul. Eu am figurat aceste grăunţe rotunde ca puncte duble sau mici lanţuri în atlasul nostru de histologie patologică a sistemului nervos (1898). Într-o comunicare făcută la Academia Romînă la 8 oc-

tombrie 1903 mă pronunț în modul următor: „Faptele ce reies din încercările noastre de filtrare a virusului rabic corespund cu cele găsite prin examenul microscopic". Într-adevăr, se găsesc în jurul și înăuntrul celulelor nervoase modificate ale regiunilor alterate, grăunțe sau mici bastonașe de 0,1—0,2 μ în diametru, care se colorează rău și dificil într-un mod puțin metacromatic și numai după anume metode de fixațiune. Aceste grăunțe formează un fel de praf fin.

Examinînd preparațiuni din bulbul și măduva animalelor sucombate de turbare, după colorațiune intensă cu Romanowsky-Giemsa, se observă cu o mărime *forte* (de exemplu Hartglas-apochromat Reichert 2 mm și ocular apochrom.), în citoplasma celulelor degenerate, aceleași grăunțe rotunde colorate în albastru sau verde palid. Ele se prezintă adesea ca puncte duble sau mici lanțuri și sînt înconjurate de o zonă palidă.

Tratînd piesele cu argint după Ramon y Cajal sau Levaditi și cu o soluție intensă de Giemsa, se obțin preparațiuni foarte demonstrative ale acestor grăunțe. Ele sînt în parte impregnate de argint, formînd o pulbere neagră de mare finețe. Însă cum impregnarea nu este totdeauna de aceeași intensitate, pe unele preparațiuni grăunțele sînt ceva mai mari sau inegale.

Aceste din urmă preparațiuni sînt mai puțin convingătoare decît acelea în care grăunțele sînt foarte fine și de un volum aproape egal, fiind înconjurate de o subțire zonă clară.

Adesea se observă pe lîngă grăunțele negre și altele de același diametru, care nu au luat argint și sînt colorate în albastru palid.

Dacă preparațiunea este bine reușită, se vede că grăunțele negre cu diametrul egal, cu limitele puțin difuze, cu zonă clară, nu există decît exclusiv în citoplasma celulelor degenerate, neocupînd nucleul.

Astfel, se poate urmări pe preparate provenite de la animale omorîte la începutul manifestațiunilor turbării și de la altele sacrificate mai tîrziu, că aceste granulațiuni nu există nici în celulele sănătoase, nici în cele ce conțin corpusculii lui Negri; există însă unele celule nervoase mai mici în cornul lui Ammon, ca de altfel în toată substanța cenușie a centrilor cît și în ganglionii spinali, care conțin grăunțe. Ele sînt mai numeroase în celulele cele mai modificate, adică în celulele radiculare ale măduvei și bulbului, și în celulele ganglionilor spinali.

La începutul leziunii, se văd puține grăunțe între neurofibrilele îngroșate.

Fibrilele devin atît de îngroşate, pierzînd şi colorabilitatea lor cu argint, că ele ocupă toată celula, înlocuind cu totul citoplasma. Între aceste fibrile devenite cordoane groase, omogene, colorate în galben-verzui şi cu marginile sinuoase, există mici spaţii clare, din care cea mai mare parte conţin în mijlocul lor un grăunte negru sau albastru.

La acest stadiu al degenerării se vede prin urmare un număr limitat de grăunţe între neurofibrilele hipertrofiate.

În acelaşi timp nucleul devine angular, omogen, puţin distinct, colorat în brun-verde închis, nucleolul este umflat şi se poate distinge cu greu numai prin culoarea sa albăstruie.

Mai tîrziu, neurofibrilele hipertrofiate şi devenite palide dispar în acelaşi timp cu nucleul, şi celula se prezintă ca o masă amorfă, spongioasă, gălbuie, fiind cu totul cotropită de un praf fin, negru, fiecare grăunte sau dublu grăunte, prezentînd o fină zonă palidă împrejur.

Prelungirile celulare participă de obicei la îngroşarea şi dispariţia neurofibrilelor.

Granulaţiunile negre diferă de bastonaşele brune, descrise de Cajal în turbare, acestea din urmă fiind probabil resturi de neurofibrile.

Trebuie bine deosebite aceste granulaţiuni, de precipitatele de argint cu care ele au fost fără îndoială confundate. Se întîmplă intradevăr, adeseori, ca o preparaţiune să fie acoperită de precipitate negre formate de grăunţe mai mult sau mai puţin fine. Dar în aceste cazuri, nu se găsesc niciodată aceste precipitate limitate numai la nivelul celulelor degenerate ale unor anume regiuni evitînd nucleul, niciodată grăunţele de precipitate nu sînt înconjurate de zone clare, niciodată ele nu sînt de un calibru atît de egal, ca în preparaţiunile reuşite ale măduvei rabice şi niciodată nu se găsesc, pe lîngă precipitate, granulaţiuni albastre.

Fiind o particularitate mai ales a unor anume microbi de a reduce argintul şi de a se impregna într-un mod foarte omogen în negru, prezentîndu-se totodată mai mari şi mai precişi decît prin orice altă metodă, este de prevăzut că, dacă microbul turbării se impregnează cu argint, el se va prezenta de asemenea mai mare şi mai precis ca prin alte metode.

Mi se pare prin urmare, că aceste granulaţiuni negre pe care nu le-am găsit în nici o altă leziune experimentală sau patologică a centrilor sau a ganglionilor spinali, ar aparţine turbării; ele corespund ca mărime şi ca distribuţiune noţiunii ce sîntem în drept de a ne forma asupra microbului turbării.

Voi termina prin următoarele concluziuni :

Faptele expuse îmi par suficiente pentru a putea presupune cu multă probabilitate că unele granulaţiuni foarte fine, rotunde, negre sau albastre (după coloraţiunea cu Ramon y Cajal-Giemsa) care se găsesc în turbare, exclusiv în protoplasma celulelor nervoase degenerate ale părţilor celor mai atinse ale sistemului nervos, reprezintă agentul turbării în plină activitate, pe cînd corpusculii lui Negri, găsindu-se în celulele de loc sau puţin modificate, nefiind în raport intim cu simptomele turbării, nu sînt paraziţii activi ai turbării. Ele sînt probabil forme încapsulate, conţinînd poate forme de involuţie sau de transformaţiune ale parazitului.

Sînt, prin urmare, dispus a interpreta corpusculii lui Negri ca rezultatul unei reacţiuni locale a celulei, provocată de invaziunea parazitului şi urmată de încapsularea şi sechestrarea lui din partea celulei.

Această reacţiune este fără îndoială expresiunea unei mai mari rezistenţe a celulelor care conţin corpusculii lui Negri ; aceste celule care sînt deci mai mult sau mai puţin refractare faţă de virusul rabic reuşesc a încapsula şi a sechestra parazitul turbării.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CÎTEVA REZULTATE OBȚINUTE PRIN METODA ROMÎNĂ ÎN TRATAMENTUL TURBĂRII

În anul 1896, am comunicat academiei că, de la inaugurarea tratamentului antirabic în Romînia, am modificat neîncetat metoda tratamentului turbării a lui Pasteur; nu mă mulțumisem cu rezultatele obținute la Institutul Pasteur, a cărui metodă se arătase insuficientă față de mușcăturile teribile ale lupului turbat și cu care, chiar în urma mușcăturilor grave de cîine, avem a constata un număr de insuccese.

Modificările tratamentului nostru au fost întotdeauna întemeiate pe rezultatele experiențelor noastre foarte numeroase și verificate printr-un material statistic abundent, comparînd rezultatele obținute la om, nu numai cu statisticile noastre anterioare, dar și cu ale institutelor similare din străinătate.

Temelia metodei romîne erau două descoperiri ale mele, făcute în anul 1886.

1. Faptul că prin trecerea virusului de stradă prin purcelul de India, putem ajunge mult mai repede la producerea virusului fix, și anume, la un virus fix mai stabil și mai puternic decît prin trecere la iepure, și că prin trecerea periodică prin cobai, putem întotdeauna fortifica și purifica virusul de pasaj sau fix.

2. Că prin încălzirea virusului fix la diferite grade, putem obține o serie mai regulată de atenuare gradată, decît prin uscare după procedeul lui Pasteur; la aceste două constatări s-au adăugat apoi constatările făcute în țară:

3. Că încălzindu-se virusul fix pînă la limita virulenței sale, putem obține substanțe vaccinante active. Chiar omorînd prin căldură virusul, emulsiunea încălzită păstrează încă o acțiune importantă vaccinantă, însă această substanță, injectată în cantități mari la animale, are și o

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

acţiune particulară toxică, producînd, ori paralizii, ori stări de marasm. Am denumit această substanţă, toxină rabică.

4. Descoperind în anul 1888 principiul seroterapiei, am demonstrat în acelaşi timp eficacitatea acestui tratament tocmai în turbare, vindecînd prin injecţiuni de ser de la cîini imunizaţi, alţi cîini infectaţi cu turbare prin introducerea virusului în creier; imediat am aplicat serul antirabic în tratamentul oamenilor muşcaţi în mod teribil de lupi turbaţi, la care tratamentul lui Pasteur, atît la Paris, cît şi la noi. a rămas fără efect.

Nu mai intru aici în literatura şi în diferitele încercări, care în fine ne-au permis a stabili principiul general al metodei romîne, pe care l-am expus deja înaintea academiei în comunicarea mea de la 6 decembrie 1896; mă cred însă dator a ţine în curent onor. Academia, cu continuarea lucrărilor noastre de atunci şi pînă acum.

Metoda romînă chiar de la început şi-a făcut proba, căci numai de la inaugurarea ei, am putut să ne luptăm cu succes împotriva muşcăturilor teribile de lup turbat. Însă cu toate acestea, metoda nu era perfectă şi lucrăm astăzi neîncetat la perfecţionarea ei. Întîiul lucru pentru aceasta, ar fi trebuit să fie ridicarea valorii imunizante a serului antirabic, însă cu toate că am ajuns de mai multe ori a produce un ser foarte eficace, alteori, lucrînd în acelaşi mod, din cauze încă necunoscute, serul a rămas slab. După cercetările noastre, cîinele dă serul cel mai eficace, pe cînd serul oilor şi al măgarilor de obicei rămîne mai slab, cu toate că am introdus în organismul acestor animale în mod sistematic cantităţi enorme de substanţe rabice.

A trebuit deci să căutăm alte mijloace pentru asigurarea efectului tratamentului.

Am experimentat pentru acest scop pe multe animale, dar mai cu seamă pe oamenii muşcaţi de lup turbat şi care fără tratament ar fi turbat în mod aproape fatal. Mai cu seamă un număr de 300 de persoane muşcate în mod teribil de lupi turbaţi — turbarea lupului fiind constatată întotdeauna prin experimente la animale — ne-a dat ocazia să studiem şi să perfecţionăm metoda noastră.

Din statisticile noastre, cum şi din statisticile altor institute care tratează oameni muşcaţi de lup turbat, dar mai cu seamă din statisticile mai vechi, reiese că muşcătura lupilor turbaţi este mult mai periculoasă decît a cîinilor turbaţi. Pe cînd datele asupra producerii turbării în urma muşcăturilor de cîine sînt foarte diferite, este cu totul stabilit că din cei muşcaţi de lupi turbaţi, 60—90% mor de turbare. Eu însumi am putut să adun din trecut 46 de cazuri de muşcături cu 42 de morţi, pe cînd în timpul de cînd funcţionează institutul nostru antirabic s-au sustras tratamentului 14 muşcaţi de lup, dintre care, după cît cunoaştem, 9, adică 64,6%, şi poate şi mai mulţi, au murit de turbare.

Noi avem de asemenea multă experienţă asupra animalelor muşcate de lup, şi am putut observa bine că printre 115 de atare animale domestice nici unul nu a scăpat (boi, porci, cîini, oi), ci toate au murit de turbare.

Cu toate acestea, cercetările noastre asupra virusului de lup ne arată că el se comportă întocmai ca şi cel de cîine. Cercetările noastre arată pentru virusul de lup cel mult o incubaţie ceva mai lungă la iepuri şi la cîine, decît pentru virusul de cîine.

Pe de altă parte, nu am reuşit să întărim virusul de lup prin trecerea prin corpul iepurelui sau cobaiului, pe cînd aceasta se obţine deja după cîteva generaţii pentru virusul de cîine. Chiar şi leziunile din creierul lupului turbat sînt asemănătoare cu ale cîinelui. În mai multe cazuri am găsit însă cantităţi mai mari de pigment în jurul vaselor şi în exsudatul inflamator, fără ca să dau o mai mare importanţă acestei constatări.

Noi am putut stabili că indivizii care au avut adesea plăgi profunde la cap, au murit aproape cu siguranţă de turbare (90%), pe cînd aceia care aveau leziuni profunde ale extremităţilor şi ale trunchiului, dădeau 30—40% de cazuri mortale. Mortalitatea cu totul mare în urma muşcăturilor la cap, corespunde plăgilor profunde cu fracturi ale oaselor craniului şi pătrunderii cîteodată a colţilor lupului nu numai în cavitatea orbitară, dar chiar şi în creier. Mai cu seamă copiii care prezentau astfel de leziuni mureau cu toţii. Am mai putut constata că în general cauterizaţia cît mai timpurie şi mai completă a rănilor nu este lipsită de influenţă; căci am stabilit în cercetările noastre, că o cauterizaţie practicată 10 minute după muşcătură, dacă nu împiedică dezvoltarea boalei, totuşi are drept urmare o prelungire a perioadei de incubaţie, care este de cea mai mare importanţă pentru acţiunea tratamentului antirabic.

În ceea ce priveşte începutul tratamentului, numeroasele noastre cazuri arată că tratamentul, dacă este început pînă în a 6-a sau a 7-a zi după muşcătură, poate să aibă succes complet, deoarece persoanele care au început tratamentul în prima zi după muşcătură, abia dacă arată o mortalitate mai mică decît cel început din a 7-a zi. Cei ce vin după o săptămînă de la muşcare au numai puţine şanse să fie scăpaţi de moarte.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Altă observație este aceea că rănile infectate de alte bacterii, cum și supurația și gangrena, grăbesc apariția turbării și periclitează succesul tratamentului.

În sfîrșit este important de stabilit, că dintre cei netratați, 10% mor în săptămîna a treia de la mușcătură, 40% mor între a treia și a cincea săptămînă și 40% după a cincia săptămînă.

Perioada I-a. Tratamentul prin metoda lui Pasteur: durata tratamentului 30 de zile. Primii mușcați au venit în tratament la 26 mai 1888. În total au fost 56 de persoane tratate după această metodă. Ei au primit în parte serii slabe, în parte serii intensive de măduvă uscată, deoarece succesul slab al metodei lui Pasteur ne împinse la o creștere a intensității tratamentului. Este drept că și metoda slabă ducea adesea la succes.

Se injecta în medie după metoda urmărită și cantitatea emulsiunii se ridica de la 2 la 3 g.

În total au murit în această perioadă 14 și anume: 13 în timpul tratamentului [(veniți tardiv)], adică înainte de săptămîna a cincea de la mușcătură. Din cei răniți profund la cap au murit 44,8%, din ceilalți 4%. Pe cînd la cei netratați mortalitatea survine la 40% în prima lună a tratamentului, din cei tratați este numai un singur caz, și acela nesigur, care a fost adus în primele zile după mușcătură la tratament și muri a 30-a zi, ceea ce probează că imunizarea se obține la cei tratați după a 30-a zi de la mușcătură; așa că prin tratament, cel puțin 28 de persoane din 56 fură scăpate, la care turbarea ar fi apărut după prima lună. Numai în cazurile care veniră prea tîrziu în tratament, apăru turbarea după a 30-a zi, deoarece tratamentul nu ajunse să producă imunitatea. Boala se manifestă la toate aceste cazuri de timpuriu, a 13-a, a 21-a, a 26-a, a 27-a, a 28-a, a 29-a, a 30-a zi după mușcătură.

Această perioadă arată deci că metoda întrebuințată are drept urmare imunizarea celui mușcat cam o lună după mușcătură, deoarece după acest timp la cei tratați, în loc de 40%, abia 1% mor de turbare. Bineînțeles, acest rezultat nu este obținut, dacă cel mușcat vine în tratament mai tîrziu de 5 zile după mușcătură.

Perioada a II-a. Era deci necesar să trecem cît mai repede la emulsiunile de măduvă proaspătă, cele mai active, ca astfel să scăpăm și pe cei mai tîrziu veniți, cum și pe cei la care turbarea apare a 30-a zi după mușcătură.

În perioada următoare, cantitatea de emulsiune de 10% fu ridicată de la 2 la 3 g pentru fiecare injecțiune.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În afară de aceasta, fu adesea injectată a treia zi *măduvă proaspătă*. Rezultatul fu evident, din 116 persoane astfel tratate muriră numai 16,8%. Dintre 52 care fură muşcaţi *mai grav, numai 36,3% muriră* şi dintre ceilalţi 64 de muşcaţi, muri numai o persoană. Mortalitatea rămase aceeaşi la persoane venite în tratament a treia sau a şaptea zi după muşcătură; abia la persoanele sosite după prima săptămînă se manifestă o mare mortalitate evidentă, *aşa din 10 persoane sosite mai tîrziu în tratament muriră 8, adică 80%, ceea ce corespunde cu mortalitatea la persoanele netratate.*

Pe cînd în perioada trecută cele mai multe persoane au murit după 20 de zile, nu se întîlni aici nici un caz unde muşcaţii care au venit de timpuriu în tratament, să se fi îmbolnăvit după 20 de zile.

Aceasta este o dovadă sigură că tratamentul în această perioadă intră în acţiune a 20-a zi după muşcătură şi deci numai intensităţii tratamentului se datoreşte diminuarea mortalităţii. Însă nici acest tratament nu fu în stare să scape pe cei veniţi prea tîrziu, care se îmbolnăviră la 30 de zile după muşcătură. Erau deci două feluri de insuccese: 1) la cei ce au venit de timpuriu în tratament, la care însă boala se manifesta înainte de 20 de zile după muşcătură; 2) la persoane care veniră prea tîrziu în tratament şi care au murit în jumătatea cazurilor după 30 de zile de la muşcătură. Aceste două feluri de insuccese par că sînt imposibil de evitat printr-o imunizare activă oarecare. De aceea am încercat să introduc o *imunizare pasivă* care lucrează mai repede, fără a neglija preţioasa metodă a lui Pasteur. Deja în anul 1888 (Ann. de l'Institut Pasteur) am stabilit că sîngele cîinilor imunizaţi puternic contra turbării, inoculat la alte animale, putea de asemenea să dea imunitate acestor animale şi cum în 1890 se prezentă o serie de persoane care erau puternic muşcate de lup, nu am întîrziat să aplic la om această descoperire a mea. Aceşti pacienţi trataţi cu sînge constituie grupa a III-a.

Dintre aceştia au rămas sănătoşi cam 70%, pe cînd dintre cei trataţi mai în urmă au rămas cam 80% sănătoşi; aceştia au primit un tratament foarte intensiv, după cum urmează:

Perioada a III-a. Cu toate că cercetările noastre ne conduc la o imunizare activă foarte eficace, totuşi nu ne putem mulţumi cu aceasta, deoarece cam 10% din cei muşcaţi nu puteau fi scăpaţi prin această metodă.

Pentru cei muşcaţi în astfel de condiţiuni trebuie să întrebuinţăm o metodă ce lucrează mai repede şi puteam spera să ajung la acest scop prin introducerea tratamentului cu sînge de la animale imunizate.

De asemenea am găsit în anul 1888 că şi substanţa nervoasă normală, în cantitate mare, este în stare să previe turbarea, bineînţeles într-un mod mult mai puţin intens decît metoda lui Pasteur (Académie de Médecine, Paris, 1889). În orice caz eram îndreptăţit să întrebuinţez şi această metodă la om.

Deocamdată, 24 de persoane muşcate în anul 1891 de un lup turbat şi care în parte a 3-a zi, altele a 10-a zi au venit la tratament, au fost tratate cu sînge de la animale imunizate şi de la oameni imunizaţi. Muşcaţii au fost împărţiţi în mai multe grupe pentru a controla rezultatul. Deocamdată aceşti pacienţi au primit în 3—4 zile o serie de măduve de la 13 pînă la 1 zi, a 4-a sau a 5-a zi li se dădu virus fix, a 14-a zi cei mai grav muşcaţi au primit cîte 10 cc de sînge proaspăt de la animalele cele mai puternic imunizate. După aceasta iarăşi o serie de măduvă şi în ziua următoare din nou 20 cc sînge proaspăt. Tot asemenea în cele două zile din urmă de tratament. La 7 din cei muşcaţi mai greu, li s-a injectat încă de 3 ori cîte 10 cc *sînge de la oameni imunizaţi puternic* contra turbării. Numai o copilă venită a 10-a zi după muşcătură, care a 5-a zi de la începerea tratamentului a primit sînge, căzu bolnavă de turbare a 7-a zi, pe cînd alţi 5 muşcaţi, care veniră tot a 10-a zi, au fost vindecaţi, făcînd fiecare încă două serii de sînge de om sau cîine. Pe lîngă aceştia, o persoană care primea numai sînge de cîine imunizat muri a 30-a zi, cum şi altă persoană care fusese muşcată mai puţin grav şi de aceea nu primea sînge. O singură persoană care nu venise la tratament muri de asemenea de turbare a 35-a zi. Tot aşa muriră toate animalele, aproximativ în număr de 30, care fuseseră muşcate de acelaşi lup.

În rezumat, au fost muşcate 25 de persoane, dintre care o persoană ce nu voi să se supună la tratament servea de control. Această persoană muri de turbare, pe cînd dintre celelalte 24, numai 3 au murit de turbare, şi anume: una dintre cele muşcate mai puţin intens, care însă *nu primi sînge imunizat*, o persoană care începu să primească sînge de cîine o zi înainte de apariţia boalei, după ce începuse tratamentul *prea tîrziu*, şi numai una dintre cele 14 persoane tratate cu sînge, anume una din cele 7 muşcate mai grav şi care primise şi sînge de om.

Deosebit de interesant este de constatat că... din cei 5 care au început tratamentul *a 10-a zi* de la muşcătură, *numai unul a murit de turbare*, deoarece turbarea începu a 16-a zi după muşcătură, aşa că ea primi sîngele chiar imediat înainte de moarte. Cum noi ştim că din

Perioada

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Dimineaţa	14,13	10,9	7,6	6,5	5,4	6	5	4	11	9	9	8	7	6
	Seara	12,11	8,7	6,5	5,4	4,3	5	4	3	10	8	8	7	6	5

cele *intrate a 10-a zi în tratament* şi tratate numai *după metoda lui Pasteur* 80% mor, *succesul la aceste 5 persoane este foarte important.*

De atunci înainte, au fost tratate astfel toate muşcăturile de lup mai grave ; totuşi rezultatul rămase mai puţin favorabil decît la persoanele din grupa întîia — cu toate că în aceste cazuri se aplica un tratament Pasteur foarte intensiv şi deja la sfîrşitul zilei a doua primeau virus proaspăt. De asemenea li se injecta 40—100 cc sînge imunizat de la om sau animale. Cu toate acestea 5 din aceste persoane au murit, şi anume : 4 de la a 26-a pînă la a 30-a zi şi una, 10 zile mai tîrziu. Într-adevăr, muşcaţii intrară tîrziu în tratament şi erau muşcaţi teribil. În general au murit 27% din cei muşcaţi în această perioadă.

Perioada

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Dimineaţa	11,10	10,9	10,8	8,6	12	10	8	6	5	4	3	6	5	4
	Amiaza	9,8	7,6	6,4	4,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Seara	8,7	5,4	3,2	2,1	11	9	7	5	4	3	2	5	4	3

Perioada

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Dimineaţa	12,10	10,8	8,6	10,9	6,5	4,3	2	8,7	6,5	4,3	2	10,8	7,6	5,4
	Amiaza	8,6	6,4	5,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Seara	4,2	3,1	3,1	9,8	5,4	3,2	1	7,6	5,4	3,2	1	8,7	6,5	4,3

Perioada a IV-a. Succesul prea mic din grupa perioadei precedente, ne împinse spre *alte cercetări* asupra întăririi imunităţii sîngelui, şi noi am putut stabili din nou că marile cantităţi de virus au o influenţă dăunătoare asupra animalelor martore şi mai cu seamă pot să ducă la

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

I

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
5	4	3	0	12,11	8,7	5,4	8	6	4	11	9	8	7	6
4	3	2	0	10,9	6,5	4,3	7	5	3	10	8	7	6	5

paralizie, cașexie, sau chiar la moartea animalelor imunizate. Experiențe speciale au mai dovedit că serul sanguin al animalelor imunizate, cel puțin la animalele de experiență, lucrează mai puternic ca sîngele. Eu am arătat în sfîrșit în anul 1895 (Académie de Médecine, Paris) că toxina difterică *neutralizată* prin *antitoxină* are putere *vaccinantă* (acțiunea toxinelor), însă că acest fapt nu poate fi aplicat numaidecît la turbare și că nu este de loc profitabil să injectăm în același timp virus rabic și ser, prin aceasta fiind pierdută mult din puterea imunizantă a ambelor substanțe. Afirmațiunea contrară făcută mai tîrziu de alți autori se bazează probabil pe experiențe făcute în alte condițiuni sau rău interpretate. Serul nostru antirabic devenise atît de puternic, încît 70 doze de virus ce produc moartea în 7 zile erau neutralizate de o parte de ser. Pe cînd înainte, persoanele mușcate primeau adesea în aceeași zi emulsiune Pasteur și ser, s-a dat mai tîrziu serul în timpul pauzelor și la sfîrșitul tratamentului, ceea ce ni se păru

a II-a

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
3	2	6	6	5	5	4	4	3	3	6	6	5	5	4	3	3
2	1	5	5	4	4	3	3	2	2	5	5	4	4	—	—	—

a III-a

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
2	10,7	7,6	5,4	3,2	2,1	8.7	7	6	5	4	3	3	2	2	1	1
1	8,7	6,5	4,3	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—

mai avantajos, deoarece de atunci la nici una nu se mai dezvoltă turbarea după a 20-a zi.

În unele cazuri nu s-a dat în ziua întîia sau a doua măduvă virulentă şi am avut din această cauză două insuccese.

Din 33 de persoane din această perioadă au murit 6—8%, dintre care doi copii, care sînt mai cu seamă foarte sensibili la muşcătura de lup şi 40% din aceştia mor cu tot tratamentul. Tot asemenea, la un om de 75 de ani apăru turbarea chiar a 12-a zi după muşcătură. În unele cazuri se injecta cu succes deodată 60—80 cc ser de sînge imunizant. În general, această serie dădu un rezultat foarte mulţumitor, deoarece dintre cei muşcaţi, au murit 5 înainte de a 20-a zi după muşcătură (nu mai tîrziu), aşa că tratamentul este deja eficace după a 20-a zi. Desigur că nu trebuie să ne facem vreo iluzie despre serul sanguin, deoarece serul trebuia să vindece tocmai aceste cazuri, la care turbarea apare înainte de a 20-a zi, pentru că celelate cazuri, unde turbarea nu mai apare după a 20-a zi, sînt în favoarea metodei modificate a lui Pasteur. În orice caz această serie era mai puţin favorabilă decît grupa I-a din perioada a III-a. Corespunzător la aceasta, am putut stabili că sîngele animalelor noastre imunizate are o valoare variabilă, şi nu am fost în stare să menţinem valoarea serului la oarecare înălţime.

Perioada a V-a. Deja în anul 1887 (Connaiss. Méd.), am stabilit că prin încălzirea emulsiunilor virulente se poate obţine o serie foarte activă de substanţe treptat atenuate. Apoi am dovedit că se poate vaccina cu emulsiuni ce şi-au pierdut virulenţa prin încălzire sau filtrare. Cu toate acestea, la doze prea mari din aceste substanţe, se manifestă unele fenomene toxice.

Noi preparăm o emulsiune de creier 10%, din creier de iepure mort de virus fix, o încălzim la 80, 70, 60, 50 şi 45°C şi o filtrăm prin hîrtie (T. R.) [1]).

În acest filtrat se emulsionează seria de măduve Pasteur şi această emulsiune este injectată. Aici calitatea substanţei injectate joacă un rol mai mare ca pînă acum. Pe lîngă aceasta, cei muşcaţi au primit o serie intensivă, deoarece a doua şi a treia zi se trecu la virusul de o zi.

De cîte ori am încercat să întîrziem cu o zi sau două injecţiunea de substanţă virulentă, am avut insuccese. Muşcături mai grave au primit pe lîngă aceasta, o cantitate cît mai mare de ser imunizant.

---

[1]) Tratament romînesc T.R. (N. R.).

Noi am avut din nou ocaziunea să tratăm comparativ 18 persoane.

1. Şapte persoane mai puţin grav muşcate au primit a 3-a zi măduvă de o zi; măduva fu emulsionată în filtratul de creier încălzit (T. R.) şi injectat cu doze de 3—2 cc. Persoanele au mai primit mai multe injecţiuni de cîte 10 cc ser imunizant în jurul plăgii de muşcătură. Cu toate acestea, o copilă de 11 ani capătă turbarea a 20-a zi.

2. Alte 4 persoane greu muşcate au primit a 2-a zi măduvă de o zi într-un filtrat de creier încălzit şi cîte 30 cc ser antirabic (A. R. S.). Cu toate acestea, la două persoane a apărut turbarea a 17-a şi a 18-a zi după muşcătură, care nu se opri nici prin injecţiune intraarachnoidală lombară de 12 g A.R.S.

Încă mai înainte am întrebuinţat această metodă fără succes în cazul cînd apăreau simptomele de turbare şi de asemenea nu am reuşit să schimbăm mersul turbării la animale prin injecţiuni intracraniene de A.R.S. La aceste persoane s-au încercat următoarele:

S-a injectat a 4-a zi 10 cc A.R.S. intravenos. Mai întîi rana a fost bine curăţită, cauterizată şi badijonată cu ser antirabic tricrezolat (0,4% tricrezol). Se pare că injecţiunea de ser, mai cu seamă cel tricrezolat, care dă naştere şi la fenomene generale trecătoare de intoxicaţie, slăbeşte organismul, şi introdus în sînge, poate chiar dispune la apariţia turbării.

Am ajuns deci la convingerea că *numai un organism puternic este în stare, într-un timp relativ scurt, să producă atîta substanţă antirabică, încît să paralizeze acţiunea celor mai grave muşcături de lup.*

3. Cele 9 persoane muşcate mai grav au fost tratate în urma consultaţiunii cu dl. dr. E. Pop, şeful secţiunii, după cum urmează: deocamdată 20 de zile ca grupa precedentă, apoi au primit *doze masive de substanţe virulente slăbite* sau distruse prin căldură de 40—60° (T. R.), zilnic. Cu această metodă au fost scăpate 8 din 9 persoane. Singurul care a murit de turbare, primise a 10-a zi după muşcătură o injecţiune de ser antirabic în *canalul vertebral* şi căzu pentru 3 zile într-o stare comatoasă. Cu toate că se redeşteptă, acest grav accident, în timpul căruia se întrerupse tratamentul, slăbise organismul în aşa grad, încît a 28-a zi după muşcătură muri de turbare.

Tot astfel, adică cu T.R., însă în cantitate mai mică, şi cu cantităţi mai mari de ser antirabic prin injecţiuni intravenoase sau intravertebrale, au fost tratate alte 37 de persoane, dintre care 10 au murit de turbare, şi anume 8 înainte de 26 de zile după muşcătură. În alte cazuri am prescurtat tratamentul la 18 zile şi am dat numai a treia zi

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

măduvă de o zi, însă la cei tratați astfel am avut 50% insuccese, și anume, aceste persoane au murit în ziua a 30-a, sau după a 30-a zi de la mușcătură. *Aceasta ne dovedește din nou că este absolut necesar deja în ziua întîia să ajungem la măduva de o zi și să imunizăm cît mai intensiv,* pentru a obține înainte de a 20-a zi, imunitatea.

Rezultatul nu era deci influențat în mod decisiv nici de serul antirabic, nici de locul injecțiunii. Numai în anumite perioade dispunem de ser antirabic foarte activ, care influențează în bine rezultatul; însă noi nu putem să producem constant acest ser.

Perioada a VI-a. Fără ca să părăsim tratamentul cu ser antirabic, pe care însă l-am întrebuințat numai o dată sau de două, trei ori în doze masive, în timpul tratamentului am întrebuințat însă de aici înainte tratamentul cu doze masive de substanțe virulente încălzite, ceea ce s-a arătat deja atît de eficace. Noi ne-am spus că așa cum reușisem printr-o întărire a acestui tratament să grăbim imunizarea, în loc de a 30-a zi după mușcătură, deja a 20-a zi, am reușit probabil printr-o întărire și mai mare, să obținem imunitatea încă mai repede, deja a doua săptămînă după mușcătură, ceea ce ar fi egal cu un tratament cu acțiune complet sigură.

Într-adevăr, am întrebuințat de atunci, împreună cu dl. dr. E. Pop, injecțiuni de măduvă uscată și de emulsiune de creier încălzită, tot așa ca și în grupele din urmă ale celor 18 mușcați.

În ziua a doua primesc pacienții măduva de o zi, a 3-a zi măduva proaspătă. În ziua a patra se făcea emulsiunea măduvei în 20 cc dintr-un lichid ce era preparat în modul următor:

Creierul în întregime de la un iepure mort de virus fix era emulsionat cu 10 părți ser fiziologic, filtrat și încălzit la 80°. Pacienții au primit zilnic 40 cc din această emulsiune; cu toate acestea, în zilele următoare se făceau emulsiuni încălzite numai la 70°, apoi la 65, 60, 55 și 50°.

Noi dăm aici un exemplu de acest tratament, care variază după gravitatea mușcăturii, vîrsta pacientului, distanța de timp de la mușcătură la tratament.

Din 15 persoane tratate astfel, a murit un om de 70 de ani în a 20-a zi de la mușcătură (6,6%). Acesta nu primise de loc ser, pe cînd din 8 persoane din această grupă, care au primit și ser, nu se îmbolnăvi nici una.

Din aceste încercări rezultă că noi, prin modificările însemnate și prin întărirea tratamentului după metoda Pasteur, am obținut succese importante la persoanele mușcate de lup turbat, unde, de la mortalitatea de 60% sau chiar peste 80%, pentru cei mai grav muşcaţi, am ajuns să o reducem la 16%. Criteriul de succes întrebuinţat la muşcăturile de cîine (numai cazurile care mor la 14 zile după terminarea tratamentului sînt considerate ca insuccese), nu ne poate satisface pentru muşcăturile de lup, unde cele mai multe insuccese se produc foarte de timpuriu, chiar în timpul tratamentului. Dacă noi am voi să facem abstracţiune de aceste cazuri, cum fac alte institute, am avea un succes strălucit, cu mai puţin de 5% cazuri mortale, ceea ce ar corespunde aproape insucceselor procentuale de la muşcăturile de cîine, şi dacă noi *nu am socoti ca insuccese nici pe cei morţi în timpul tratamentului, ar fi de considerat ca insuccese mai puţin de 3% din cei 300 trataţi.*

La muşcături de cîine, unde boala în mod excepţional apare înainte de prima lună după muşcătură, putem să neglijăm cazurile de moarte din timpul tratamentului, cu toate că ar fi mai bine, chiar la cei muşcaţi de cîine, ca să se studieze mai bine cazurile cu perioada de incubaţie foarte scurtă, şi să o combatem prin întărirea pe cît posibil a tratamentului.

La muşcătură de lup însă, din cauza perioadei scurte de incubaţie, avem un mare număr de cazuri mortale în timpul tratamentului.

Astfel am ajuns la rezultatul foarte remarcabil, că o întărire mare a tratamentului este în stare să salveze cazurile cu o perioadă de incubaţie mai lungă de 20 de zile; ceea ce este aici şi mai important, este ca să se injecteze cantităţi mari de substanţă activă, să se injecteze virus activ în prima zi de tratament şi să se continue tratamentul aproximativ 30 de zile.

Prin adăugare de substanţă cerebrală de la iepuri morţi de virus fix, care era încălzită la 80, 70, 60, 50°, se poate încă mai mult activa acţiunea tratamentului. La aceasta trebuie observat, că numai un organism puternic este în stare să obţină imunitatea într-un timp foarte scurt, adică în săptămîna a doua. Acest tratament intensiv cu ajutor de substanţă cerebrală încălzită, este de cea mai mare importanţă la muşcăturile cele mai grave de lup şi la persoanele care au sosit prea tîrziu, după a 10-a zi, în tratament. Noi nu am omis ca să vorbim şi de rezultatele noastre cu serul antirabic (A.R.S.). Aşteptările noastre asupra acţiunii acestui ser nu s-au împlinit decît în parte. În unele cazuri el a susţinut şi grăbit acţiunea tratamentului în modul cel mai activ, pe cînd el nu a dat rezultatele aşteptate în alte cazuri, deoarece nu am reuşit să obţinem şi să păstrăm un ser antirabic de o valoare mare.

Perioada

	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vechimea măduvelor. Ser antirabic (S). Se adaugă cîte 20 cc toxină încălzită la diferite grade la măduvele de mai sus	Dimineaţa	12,10	6,4	6,4	8	6	5	4	3	2	—
	Amiaza	9,8	3,2	3,2	—	—	—	—	—	—	—
	Seara	7,6	2,1	1,0	7	5	4	3	2	1	(8)
	Dimineaţa	—	—	—	80°	70°	70°	65°	60°	55°	—
	Seara	—	—	—	80°	70°	70°	65°	55°	50°	—

Chiar şi injecţiunea unui ser antirabic foarte puternic în circulaţie sau în sistemul nervos central, nu putu nici să dea o siguranţă tratamentului, nici să oprească turbarea declarată.

Cu atît mai mare este satisfacţia noastră, căci am arătat că prin alte substanţe, pe care le stăpînim mai bine, putem ajunge la scop.

Desigur că vom urmări îmbunătăţirea serului nostru antirabic, cum şi metoda noastră actuală, *totuşi ne este permis să admitem că noi nu cunoaştem alt tratament specific, a cărui activitate să fie mai mare, şi că la nici o boală valoarea tratamentului nu se poate dovedi cu o mai mare preciziune, ca la metoda vaccinării contra turbării lupului.*

Însă metoda noastră nu s-a arătat superioară numai pentru tratamentul celor muşcaţi de lup, dar şi pentru cei muşcaţi de cîine şi de alte animale. S-ar putea zice că la noi în ţară nu se face bine statistica, că cei morţi după tratament nu ni se fac cunoscuţi şi că poate chiar noi am prezenta o statistică inexactă.

Adversarii noştri, puţin scrupuloşi, au încercat chiar să răspîndească ştirea că la noi s-ar întîmpla insuccese din cauza tratamentului prea tare. În această privinţă, nu avem decît să examinăm ultima publicaţie a lui Remlinger despre accidente nervoase în urma tratamentului din diferite ţări, în care se vede că în toate institutele se întîmplă rare accidente nervoase.

Institutul nostru fiind astăzi cel mai frecventat din lume, neapărat că şi la noi se întîmplă excepţional atare accidente, dar trebuie să stabilim că aceste accidente nu sînt mai frecvente la noi ca în alte institute, avînd chiar o clientelă mai mică decît al nostru.

În ceea ce priveşte statistica noastră, ea a fost controlată în mod foarte amănunţit pentru persoanele muşcate în străinătate şi trimise în tratamentul nostru. Astfel, dl. director general al Serviciului sanitar din Bucovina ne scrie:

„Rezultatul tratamentului dvs. la 250 de persoane din Bucovina, urmărit de noi, este cît se poate de strălucit, căci nici una din aceste

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

a VI-a

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
8	7	6	5	4	3	2	1	(S)	4	2	—	(S)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	6	5	4	3	2	1	0	—	3	1	—	—
80°	75°	70°	65°	60°	55°	50°	—	—	1	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

persoane n-au murit de turbare; pe cînd din 41 de persoane care n-au fost tratate la dvs., au murit două de turbare".

Terminînd, voi da în mod comparativ ultimele rezultate ale noastre, ale Institutului antirabic de la Paris (Institut Pasteur) și de la Viena.

Din statistica tratamentului antirabic pe anul 1904, reiese că în acel an s-au prezentat la Institutul de Bacteriologie din București 1002 persoane (din care 40 nu au fost admise), mușcate de animale turbate, din care nu a murit nici una după terminarea tratamentului (nu au murit decît două persoane venite prea tîrziu în tratament și mușcate în mod teribil de lup și două persoane mușcate de cîine și la care nu s-a putut termina tratamentul).

Acest rezultat care se menține de mai mulți ani este cel mai strălucit care s-a obținut de cînd există tratamentul antirabic.

El se datorește metodei antirabice romîne, inaugurate de mine și la care au contribuit și modificările aduse de șeful Secțiunii antirabice, dl. dr. E. Pop.

Institutul nostru de bacteriologie este deci astăzi cea mai însemnată instituțiune antirabică din lume, căci tratează cel mai mare număr de mușcați și are cel mai mare succes. Într-adevăr, în același an au fost tratate la Institutul Pasteur din Paris numai 755 și au murit 3 persoane încă după mai mult de 15 zile după terminarea tratamentului, iar două persoane în timpul sau înainte de 15 zile după terminarea tratamentului.

Și mai evidentă este superioritatea Institutului din București în comparație cu cel din Viena. Acolo s-au tratat în anul 1904 numai 235 de persoane, dintre care au murit de turbare 4 sau 5 persoane. Rezultatul tratamentului din anul 1904 este deci următorul:

La Institutul din București, printre 962 de tratați, insuccese 0 la %.

La Institutul Pasteur, printre 755 de persoane, 3 insuccese, 0,39%.

La Institutul din Viena, printre 235 de persoane, 2 insuccese, aproape 1%.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Din 955 de trataţi la Bucureşti împotriva muşcăturilor de cîine, nu a murit nici o persoană care şi-a terminat tratamentul şi numai două persoane în timpul tratamentului (0,2%).

La Paris, printre 755 de persoane, au murit — în afară de cei 3 — în timpul tratamentului, şi pînă la 15 zile după tratament încă două persoane, 0,3%.

La Viena, printre 235 de persoane, au murit în timpul tratamentului şi pînă la 15 zile după terminarea tratamentului, încă 3 persoane, adică 1,28%.

În total, în anul 1904, la noi în Bucureşti, printre 955 de persoane muşcate de cîini, nici una nu a murit după terminarea tratamentului, ci numai două, care venind prea tîrziu, nu au putut să-l termine (0,2%).

La Paris, printre 755 de persoane muşcate de cîini, pisici etc. şi tratate, au murit de turbare 4 sau 5 persoane, adică aproape 1,5%.

La Viena, printre 235 de persoane, au murit 5 persoane, adică peste 2%.

În comparaţie cu Parisul, ar fi trebuit să moară din cei trataţi la noi 8 persoane de turbare şi, în comparaţie cu rezultatele de la Viena, trebuiau să moară la noi cam 20 de persoane, însă nu au murit decît două persoane, ceea ce dovedeşte în mod sigur superioritatea tratamentului *prin metoda romînă.*

Mai trebuie observat că dintre puţinele persoane muşcate în Romînia de animale turbate *şi care nu au venit în căutarea institutului* au murit, după cunoştinţele noastre, 9 persoane, trimise la Institut după ce s-a declarat deja boala mai înainte, şi 3 persoane în provincie, adică 12 persoane.

Superioritatea tratamentului nostru este de altfel recunoscută în străinătate, căci printre cei trataţi la noi în anul 1904 *sînt 105 muşcaţi din străinătate,* care au venit la Bucureşti pentru a se căuta în contra turbării.

Prin studiile noastre asupra turbării şi prin rezultatele noastre obţinute în tratamentul turbării, am salvat viaţa numeroşilor cetăţeni romîni care, dacă s-ar fi căutat în străinătate, nu ar fi găsit vindecarea.

ASUPRA MICROBILOR PATOGENI AI SERIEI INTERMEDIARE ÎNTRE BACILUL LUI EBERTH ȘI *COLI COMMUNIS*

În ședința academiei de la 3 iunie 1905, am expus cîteva cazuri de infecțiuni prin carne, arătînd totdeodată că microbii acestor boale au legături strînse cu anume microbi ai boalelor epidemice ale omului; am găsit în același timp că și alte boale, banale în aparență, precum și asociațiuni microbiene sînt produse de microbi din același grup. Concluziunea acestei comunicări era următoarea:

„Devine foarte probabil că o serie de boale umane, ca paratifusul, oarecare cazuri de febră tifoidă și de infecții hemoragice ale omului, oarecare infecțiuni bronhiale, pulmonare, gastro-intestinale, oarecare mielite infecțioase în care eu am găsit microbi apropiindu-se, prin caracterele lor morfologice și de cultură, prin patogenia lor, prin toxicitatea lor, de grupul lui Gärtner și de paratifus, adesea au o origine animală. În orice caz, serodiagnosticul se impune în toate aceste maladii, întrebuințînd pentru aceasta nu numai bacilul lui Eberth, dar cel puțin și paratifusul A și B, precum și cele două tipuri ale grupului Gärtner.

E sigur că în același timp cu raportul cauzei la efect, între oarecare din aceste maladii importante ale omului, între microbii seriei intermediare și între alimentațiune prin oarecare produse animale, va fi găsită profilaxia rațională și poate chiar tratamentul acestor boale".

Revin astăzi asupra aceluiași obiect pentru a arăta dezvoltarea cunoștințelor noastre asupra acestui grup important și pentru a comunica academiei lucrările noastre recente asupra „grupului intermediar".

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Microbii acestui grup au fost confundaţi la început sub denumirea de *bacterium termo.*

În 1884, Rosenbach a descris trei bacili saprogeni şi Passet a adăugat încă unul în 1885. În timp ce bacilii lui Rosenbach nu pot fi identificaţi cu *Coli communis,* acela al lui Passet şi mai ales bacilul napolitan, găsit în scaunele holericilor de Emmerich în 1884, aparţin probabil la acest grup de microbi.

În 1884, Gaffky publică lucrarea sa asupra bacilului febrei tifoide şi în 1885 m-am pronunţat pentru rudenia acestui microb cu bacilii saprogeni.

Mai ales bacilul meu saprogen nr. 1, care nu e decît *Coli communis,* descris mai tîrziu în 1886 de Escherich într-un mod clasic, arată multă analogie cu bacilul lui Eberth.

Această analogie a făcut ca o mulţime de autori să confunde pe cei doi microbi şi să privească bacilul lui Eberth ca o varietate puţin constantă a bacilului coli.

Mai întîi, eu însumi am descris o serie de microbi saprogeni, care seamănă aproape în totul cu *coli,* dar diferă totuşi de acest bacil prin caracterele morfologice şi biologice. Unul din aceşti microbi, probabil acela care a fost descris de E. Frenkel în oarecare cazuri de febră puerperală şi pe care l-am găsit în cazuri de dizenterie, de flegmoane, de bronşectazii, febre putride, febre puerperale, diferă de *coli* prin marea sa virulenţă pentru şoareci, care prezintă în organele interne focare necrotice galbene. A doua cultură pierde deja din virulenţa sa, cultura seamănă cu cea de *coli,* dar dă cu turnesolul reacţia alcalină. Un alt bacil saprogen fiind găsit în septicemii, seamănă aceluia al morvei.

În fine, în 1889 şi 1890, am găsit o serie de microbi intermediari între bacilul *coli* şi cel al febrei tifoide, asociaţi cu acest ultim microb sau chiar singuri, determinînd boale septice sau semănînd febrei tifoide.

Printre aceşti microbi, pe care i-am considerat ca varietăţi naturale, adică stabile, fără tranziţiune de la o formă la alta, cei mai importanţi sînt:

A. *Cu cili terminali*

1. Din ganglion mezenteric tific, bacil de o grosime aproape de două ori cît al febrei tifoide, adesea ovoid cu numai unul sau doi cili terminali. Oarecare indivizi ovoizi nu produc acizi, degajează gaze, un miros puternic de putrefacţie, nu produc indol, nu coagulează

laptele. [Cresc] în culturi paralele pe aceeaşi substanţă ca şi bacilul lui Eberth, pe gelatină mult mai abundent, cu granulaţii ridicate, brune, în centru; pe cartofi, mai abundent, mai umed; după Holz mai abundent. Mai patogen decît bacilul lui Eberth.

Bacilul monadiform (Massea), probabil identic cu acest bacil, a fost de asemenea găsit într-un caz de febră tifoidă (izolat din materiile fecale).

2. Diferă de 1. prin veziculele terminale, prin colonii difuze, printr-o depresiune centrală a coloniei, prin colonia eberthiformă pe cartof şi prin marea virulenţă, producînd o septicemie hemoragică la şoarece.

3. Din splina unui tific; diferă de bacilul lui Eberth prin forma piriformă, coloraţia polară şi micimea sa (0,3 μ), printr-un cil mic şi prin coloniile mai mici şi mai ridicate.

4. Din apa contaminată. Nu diferă de bacilul lui Eberth decît prin dispoziţiunea mai mult terminală a cililor multipli, prin coloniile mai mult convexe şi decolorate şi prin mirosul particular de fîn umed al culturilor.

B. *Fără cili, imobili sau foarte puţin mobili*

5. Din pulmon tific, indivizi mai mici decît coli, foarte scurţi, veziculoşi, înconjuraţi de o zonă largă; dă indol şi mult acid, reduce turnesolul, coagulează laptele, foarte saprogen, cultură mai neregulată şi mai patogenă ca bacilul Eberth.

6. Din ganglionii mezenterici tifici: bacil mai mic, tăiat, cu vezicule terminale, produce mult acid, reduce turnesolul, coagulează laptele, miros caracteristic de ozenă, colonii foarte abundente, după Holz mai abundente pe cartof, nepatogen.

7. Din pulmonul unui şoarece inoculat cu un bacil luat din ficatul unui caz de febră tifoidă; mic, ovular, cu un fel de capsulă, produce puţin indol, mult acid, coagulează laptele, miros de spermă, colonii granulate, cu margine subţire; pe cartof pătură mamelonată brună, patogen (septic).

C. *Bacili cu cili periferici (peritrichi)*

8. Din ganglion mezenteric tific, bacil adesea umflat în formă de mici vezicule, produce mai puţin acid decît bacilul Eberth, de loc indol, nu coagulează laptele, miros de pîine umedă; pe gelatină, colonie difuză şi transparentă, pe cartof mai abundentă, coloniile profunde devin brune închis.

9. Din ganglion mezenteric; nu diferă de bacilul lui Eberth decît prin mărimea bacililor (0,8 μ), prin mărimea şi culoarea închisă a coloniilor profunde şi prin abundenţa culturii pe cartof.

10. Nu diferă de bacilul Eberth decît prin micimea sa, o zonă (capsulă) mai lată, coloniile mai transparente şi abundenţa culturii pe cartof.

11. Din splină tifică; bacil mai mare, cu extremităţi mai îngroşate, veziculoase, formează pe cartof mici colonii în formă de picături brune, în profunzime colonii mai brune.

D. *Bacilii seriei intermediare*, găsiţi singuri, în caz de febră tifoidă (paratifici)

12. Descris de mine în anul 1890 în următorul caz: un rîndaş, în vîrstă de 18 ani, moare patrusprezece zile după începerea unei febre tifoide, cu peritonită prin perforaţie. Autopsie după 18 ore. Pulmonii hiperemici edemaţiaţi, cu atelectazie, lobulaţie şi induraţie mai pronunţată la bază.

Tumefacţie subacută a splinei şi a ficatului. Rinichii sînt palizi şi flaşci, mucoasa intestinală brunatră, edematoasă şi injectată.

Plăcile lui Peyer tumefiate, flaşce, mamelonate, cu mici ulceraţii, în parte acoperite cu mici sechestre, în parte crateriforme, înconjurate de o substanţă encefaloidă.

Însămînţarea focarelor pulmonilor dă pneumococul şi un bacil care seamănă bacilului lui Eberth; în acelaşi timp, coloniile pe geloză sînt mai abundente şi arată după trei luni o suprafaţă emisferică, lucitoare, metalică. De asemenea, din sînge şi din splină se dezvoltă culturi atipice mai transparente, mai convexe şi fără formaţiune de cristale. Cultura răspîndeşte un miros aromatic. Cultura pe cartof seamănă aceleia de febră tifoidă, răspîndind un miros de spermă. Cultura pe gelatină arată o dinţătură fină. Chiar după mai multe luni, cultura e omorîtoare pentru şoarece, cîteva zile după însămînţarea cu firul de platină.

Mărimea bacilului este de 0,3—0,4 μ; e foarte scurt, rotunjit, cu o coloraţie polară, foarte mobil, se colorează mai puţin bine decît bacilul tific, nu ia Gram, e dispus în grupe paralele şi distanţate. Nu produce acid, nu coagulează laptele, reduce puţin turnesolul şi dă un precipitat negru; bulionul puţin tulburat, cu o fină peliculă şi puţin precipitat alb. Nu produce indol. Puţin saprogen. Se dezvoltă bine după Holz. Pe geloză, banda de cultură e fin dinţată şi îngroşată la limite. Pe gelatină, dă o colonie destul de mare, mamelonată, albă, de-abia transparentă, se dezvoltă foarte bine în profunzime. Mai tîrziu,

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

colonia devine granuloasă și metalică. Pe cartof coloniile sînt mari, convexe, lucitoare, brunatre, formînd o pătură confluentă, cartoful devine brun. Sub microscop, coloniile pe placă de gelatină au limite ondulate și o structură radiară.

Pe substanță colorată, pe Noeggerath, se produce la suprafață o fluorescență pronunțată și o culoare galbenă la lumina transparentă.

Bacilul arată o mare virulență pentru șoarece, care sucombă în trei zile, după infecțiune printr-o ansă de platină. Un șoarece, care supraviețuia 10 zile după infecția peritoneală, prezenta hemoragii intestinale, diaree și tumefacțiune a splinei, a ganglionilor mezenterici și a plăcilor lui Peyer.

Eu cred că acest microb aparține perfect grupului paratifus precum și bacilului lui Gärtner; nu avem decît să comparăm caracterele formulate de Van Ermenghem pentru a ne convinge.

După cum în acest caz nu era bacilul lui Eberth, e sigur că, deși prezenta ulcerațiuni intestinale, *este primul caz de paratifus descris.*

E adevărat că la această epocă nu exista reacția lui Widal, dar în fața caracterelor descrise, noi putem cu atît mai mult să ne dispensăm de această probă, cu cît adesea microbii care au influențat organismul fără a produce boala de care individul a suferit, dau citeodată această reacțiune. De asemenea, reacțiunea se produce adesea tot așa de bine asupra unor microbi diferiți, deși aparținînd aceluiași grup și chiar asupra microbilor mai depărtați, fiind asociați cu microbul principal.

13. (*Les Bactéries*, 1890, II, p. 123). Caz ușor fără ulcerații intestinale. Bacil foarte mobil, mai mult decît bacilul tip, 0,6—08 μ. Cultura pe gelatină mai transparentă, mai limitată, nu devine mai brună în profunzime, crește mai bine în profunzime, mai tîrziu produce cristale. Culturi paralele pe cartof, mai abundente. E mai puțin patogen decît bacilul tipic. Într-un alt caz, se găsește un microb analog, dar mai patogen pentru șoarece, care moare în 10—20 de ore. Acest bacil, ca și bacilul 12, bine descris în 1890, atunci cînd seroreacția lui Widal nu era încă cunoscută, corespunde perfect paratifusului.

Deci, în 1890 eu am descris primul caz de paratifus produs de bacili din același grup ca și bacilul tific, și de care diferă mai ales prin mărimea sa și prin aceea că el nu produce colonii mai abundente pe cartof, de o culoare variabilă și fluorescentă pe Noeggerath, e mai patogen pentru șoarece, pe care îl omoară chiar după infecțiunea subcutanată prin firul de platină. În acest caz erau ulcere intestinale, în timp ce în cea mai mare parte a cazurilor de paratifus bolnavii s-au vindecat şi n-au prezentat, probabil, ulcere. Totuşi, s-au descris în ultimul timp mai multe cazuri de paratifus prezentînd ulcere (Suksch, Brion, Tuttle etc.). Eu însumi am găsit, în fecale, în cadavre de animale, în apă, microbi analogi, asemănîndu-se bacilului tific, dar care diferă prin oarecare caractere prin care se apropie de paratifici.

14. Astfel şi bacilul găsit de Kruse şi Pascale într-un caz de dizenterie diferă prin producţia de indol şi prin creştere pe cartof.

15. Bacilul monadiform (Massea) posedă un singur cil terminal şi o putere reductivă remarcabilă. Culturile sale seamănă culturilor de coli. Un bacil analog a fost găsit în puroi, de Tavel. *Bacillus Faeccalis alcaligenes* (Petruschky) diferă de bacilul tific prin cilii terminali, creşterea abundentă pe cartofi, prin producţia de alcali, prin lipsa fenomenului lui Pfeiffer şi de aglutinare. E probabil identic cu unul din microbii descrişi de mine.

16. Weichselbaum descrie o serie de bacili ai apelor potabile, care nu se disting de bacilul tific decît prin dezvoltarea lor aerobă obligatorie, la o temperatură joasă.

Eu însumi, am descris o serie de microbi găsiţi în maladiile infecţioase, septice sau putride, sau în asociaţiuni septice cu alte maladii, care, asemănîndu-se cu bacilul tific, se disting mai ales prin caractere de cultură, cîteodată prin producţiunea de multă aciditate, sau prin producţiunea de gaze etc.

Am descris astfel de bacili în infecţiunea prin plăgi, în dizenterie ca şi Chantemesse şi Widal, în pneumonii septice, în bronşite, în cistite şi pielonefrite, peritonite etc.

17. Bacilii lui Achard şi ai lui Benzaude nu sînt decît bacili ai seriei intermediare găsiţi în cazuri de febră tifoidă, probabil asociaţi bacilului tific, căci microbii au fost găsiţi într-un abces şi într-o cistită posttifică. Cum prezenţa bacilului tific, în cazul acesta, nu putea fi exclusă şi cum publicaţiunea acestor autori (1896) e posterioară publicaţiunei mele, prioritatea descripţiunii paratificilor nu poate fi atribuită acestor autori.

E important a semnala că Widal şi Nobécourt, într-un abces al unui tuberculos, au descris microbi analogi, mai tîrziu. Asemenea, bacilii *paracoli* ai lui Gilbert, găsiţi în afecţiuni care nu aveau nimic a face cu febra tifoidă, aparţin acestui grup. Bacilii diferă de bacilul tific, mai ales prin fermentaţia zaharurilor şi prin creşterea lor mai abundentă.

Aceşti din urmă autori, întrebuinţînd serodiagnosticul, constată că *paracoli* a fost aglutinat de serul unui convalescent de febră tifoidă în proporție de 1 : 12 000, în timp ce același ser aglutinează bacilul tific 1 : 100 numai. Autorii americani Gwyn, Cushing descriau mai tîrziu, în 1898, *paracoli* găsiți în cazuri analoge cu febra tifoidă, care au fost aglutinați de serul respectiv, în timp ce bacilul tific nu a fost influențat de acest ser.

18. Paratificii lui Schottmüller (1900). Acest autor descrie, în 6 cazuri din 68 de febră tifoidă, doi bacili care diferă de acela al febrei tifoide prin proprietatea lor de a fermenta glucoza, de a face geloza colorată cu neutralrot, fluorescență, prin reacțiunea lor, prin creșterea lor pe gelatină, pe cartof și pe mediul lui Petruschky, prin forma lor, avînd adesea corpusculi polari, prin patogeneză, prin aceea că serul bolnavilor de la care provin îi aglutinează în mare diluție, în timp ce același ser nu aglutinează bacilul tific.

a) Paratificul A, foarte mobil, seamănă mult cu bacilul tific, cultura sa pe diferitele medii e mai mult transparentă și puțin abundentă, produce puțin acid pe Petruschky și coloniile sale pe geloză Drigalsky sînt albastre și mici, e mai patogen pentru animalele de laborator decît bacilul tific; acesta e bacilul descris de mine în 1890.

b) Paratificul B seamănă ca formă și cultură mai mult cu coli, e mai mare ca primul, mai saprogen, formează culturi mai abundente, produce la început puțin acid pentru a deveni mai tîrziu alcaligen, laptele devine puțin brunatru și mai transparent. E de asemenea mai patogen pentru animalele de laborator decît bacilul tific, seamănă cu *bacillus Faecalis alcaligenes,* totuși prezența a doi cili și lipsa de fermentație și de patogenitate a acestuia din urmă îl distinge în mod absolut. Diferența cea mai pronunțată între cei doi tipi de bacili paratifus constă în aglutinarea prin serul paratificilor; serul paratificului cu microbul A aglutinează microbul A în proporție de 1 la mai multe mii, în timp ce microbul B și bacilul Eberth nu sînt aglutinați, sau, în tot cazul, numai printr-o cantitate mai mare de ser.

Paratifusul diferă de febra tifoidă prin durata scurtă, erupția abundentă de rozeolă, benignitatea sa (mortalitate aproape 1%), prin lipsa leziunilor intestinale și ganglionare în cea mai mare parte din cazurile mortale și prin contagiozitate mai mare. Astfel se cunosc epidemii în care 80—600 de persoane au căzut bolnave deodată de o maladie tifică relativ benignă. Nu e îndoielnic că paratifusul recunoaște ca origine nu numai infecția prin apă potabilă (Hünemann, Sion, Negel), dar de asemenea și prin alimente. Astfel, e probabil că epidemia din Kloten din anul 1878, provocată de ingestia de carne de viţel bolnav şi care semăna cu febra tifoidă, a fost un paratifus, cu toate că cei 6 morţi prezentau leziuni intestinale de febră tifoidă; asemenea, epidemia din Adelfing, cauzată prin ingestia de carne de viţel, poate să fie interpretată ca paratifică. În cazul lui Vagedes (6 cazuri), infecţiunea a fost cauzată printr-o mîncare făinoasă (griş). Microbul aparţine paratificului B, dar pe ser aglutinează de asemenea şi alţi microbi ai infecţiunii cu carne, asemenea ca şi al tifusului şoarecilor. Vom vedea că paratificii A şi B au fost găsiţi de mine în maladii ale căror simptome diferă esenţial de ale febrei tifoide, asemenea şi în alte maladii bine determinate, formează asociaţii bacteriene ale acestor maladii. Asemenea, în epidemii cu caracterul de tifus exantematic cu erupţii hemoragice, cîteodată cu localizări pulmonare şi bronhice, am putut să izolez bacili virulenţi, avînd toate caracterele paratificilor, în aşa mod că acest microb trebuie să fie socotit ca mai puţin specific decît bacilul lui Eberth.

E. *Grupul bacililor enteritici*

Printre bacilii acestui grup bacilii intoxicaţiunilor şi infecţiunilor prin cărnuri ocupă un loc aparte.

19. Astfel, bacilul enteritic al lui Gärtner, 1888, care diferă de bacilul tific prin volumul său mai mare, prin coagularea laptelui, reducerea turnesolului, un fel de capsulă, cultură abundentă, dar mai ales prin marea sa patogenitate pentru animalele de laborator chiar prin ingestie, şi prin rezistenţa toxinelor sale la căldură. Incubaţia la om este de 24 ore pînă la 7 zile, maladia se manifestă cu o enterită gravă, febrilă, anorexie şi deshidratare.

20. *Bacillus breslauensis* descris de Van Ermenghem şi Känsche (1892) nu coagulează laptele, nu produce indol şi produce o enterită cu focare în organele splanhnice, maladia se manifestă 24 de ore după ingestiune, cu gastroenterită febrilă, cîteodată cu herpes şi paralizii.

21. *Bacilul Friedberg* (Gaffky şi Poak) din carnea de cal, mai mic decît bacilul tific, cu capsulă şi culturi gelatinoase, nu produce indol, nu coagulează laptele, toxina nu rezistă la căldură. Produce o gastroenterită febrilă după mai puţin de 24 de ore. Foarte patogen, chiar prin ingestiune, pentru cobai, şoarece, maimuţe (enterită hemoragică, focare necrotice sau abcese în organe). Există de asemenea în putrefacţie (cadavre de şoareci).

22. *Bacillus mortificans* (Basenau) producînd o febră puerperală la vacă, e probabil identic cu acest din urmă microb, ceea ce arată, ca şi în cazul lui Gärtner, că microbii infecţiunii prin carne

provin mai ales de la animale infectate prin aceiaşi microbi. Van Ermenghem insistă asupra caracterului trecător al diferenţelor constatate între aceşti microbi, din care el face două grupe care se disting prin aglutinare.

E sigur că acele cazuri cunoscute de intoxicaţiuni prin carne provin la om de la animale bolnave şi mai ales de la viţei (omfalite şi poliartrite ale nou-născuţilor), dizenteria viţeilor de bou (mai ales enterită septică, rar alte maladii septice) şi mai ales a vacilor (metrită şi mastită septică), mai rar din maladia peteşială a cailor şi, într-un caz recent, descris de mine în colaborare cu dl. Rigler în şedinţa Academiei de la 3 iunie, de la miel. În aceste boale se găseşte adesea o asociaţiune microbiană, în care de obicei nu lipseşte un bacil din grupul enteric şi e cu atît mai probabil ca microbul animalului să fi produs intoxicaţia, cu cît microbul a fost aglutinat de serul indivizilor care au trecut prin boală.

Totuşi, trebuie să distingem diferiţii microbi ai grupei, mai întîi după aglutinarea reprezentanţilor săi. Trautmann distinge patru grupe, dintre care fiecare e aglutinată de serul produs de fiecare reprezentant al grupului respectiv. Astfel 1) grupul *enteritidis,* 2) *breslauensis,* 3) *hamburgensis,* 4) *strasburgensis.*

Caracterele comune ale tuturor reprezentanţilor grupului ar fi, după Van Ermenghem, următoarele:

1) Bacili ovoizi (cocobacili) de 0,2—0,4 μ, adesea în puncte duble, adesea coloraţi în mod neegal; seamănă pasteurellozelor.

2) Nu iau Gram.

3) Mobili, cu 4—12 flageli.

4) La suprafaţă formînd colonii, care nu se disting de *coli* decît printr-o mai mare transparenţă şi o zonă mai subţire.

5) Nu produc indol.

6) Laptele devine mai transparent, gălbui, alcalin.

7) Fermentează glucoza cu producţiune de gaze, asemenea şi celelalte zaharuri; singur microbul lui Fischer şi Durham nu atacă lactoza.

8) Bulionul e tulburat, formînd o pieliţă, fără a produce un miros fecaloid.

9) Pe cartof, formează cînd o pătură abia vizibilă, cînd o masă groasă gălbuie.

10) Pe Petruschy nu produc o schimbare de culoare.

11) Pe agar, colorat cu roşu neutral şi cu 0,3 glucoză, produc fluorescenţă şi, după 18—24 de ore, gaze şi decoloraţiune.

12) Pe Drigalsky-Conradi, după 18 ore colonii albastre, mai mari şi mai opace decît bacilul lui Eberth.

Caracterul principal al grupului constă, fără îndoială, în marea virulenţă a microbilor şi în producerea de toxine care rezistă de obicei temperaturilor ridicate. Trebuie mai ales să insistăm asupra proprietăţii acestor microbi de a produce boala şi pe cale digestivă.

Din punct de vedere veterinar, aceste constatări ne vor permite, cu destulă siguranţă, a constata dacă o carne suspectă este atinsă de o infecţiune sau de o intoxicaţiune periculoasă (Basenau); dar trebuie să ne întrebăm dacă sîntem totdeauna în stare să judecăm dacă cazurile de maladie la om sînt datorite unei atare infecţiuni animale.

Boale locale ale omului. Am constatat că bronşite, gastroenterite, pneumonii, anume cazuri de tifus exantematic sau de septicemie hemoragică, pot fi produse de microbi ai seriei intermediare, analoge cu bacilul enteritei.

F. *Boale specifice ale animalelor, cauzate de microbii din seria intermediară semănînd cu bac. enteritei.*

23. Bacilul septicemiei viţeilor (Thomassen).

Acest microb pare să fie identic cu bacilul lui Gärtner, e aglutinat de serul produs de bacilul enteritic. Se pare că mare parte din infecţiunile ombilicale şi din enteritele infecţioase ale viţeilor ar fi cauzate de acest microb. Microbul dizenteriei viţeilor, descris de Iensen ar fi, după acest autor, o varietate de *Coli communis*, care a cîştigat o virulenţă particulară pentru viţel; îmi pare însă că în dizenteria viţeilor nu e totdeauna acelaşi proces, dar că, lîngă o boală al cărei virus e mai puţin specific, puţin toxic şi infecţios pentru om, trebuie să admitem cazuri produse de enteritic şi care devin periculoase pentru om, mai cu seamă dacă viţelul e tăiat în agonie, sau dacă carnea sa a fost conservată în condiţiuni rele.

24. *Bacilul tifusului şoarecilor* (Löffler) şi cel găsit în *spermofilus* seamănă mult cu bacilul lui Eberth, dar coloniile sînt mai mari şi mai granulate, mai aparente pe cartof, cu coloraţia albăstruie pe acest mediu, produce gaze în bulionul zaharat, nu coagulează laptele, nu produce indol.

Prin injecţie, produce o tumoare lardacee locală şi în 7—14 zile o gastroenterită hemoragică, cu tumefacţiunea ganglionilor şi a splinei.

Animalele de laborator şi omul ar fi insensibili la ingestia microbului. Totuşi, cazuri recente au probat că omul de asemenea poate fi infectat pe cale bucală, sub o formă de gastroenterită analogă aceleia a infecţiunii cu bacilul lui Gärtner. După cercetările mele, şi animalele de laborator pot fi infectate pe cale bucală, iar toxinele microbului nu rezistă la ebuliţie. Microbul este, dacă nu identic, cel puţin apropiat de *enteritidis*, fiind aglutinat cu acesta din urmă, în aceleaşi proporţii. Din cauză că produce şi boale la om, nu-l pot recomanda pentru stîrpirea şoarecilor.

25. Psittacosa lui Nocard prezintă aceleaşi caractere fiind aglutinată cu *Bacillus enteritidis.*

26. *Pneumoenterita porcilor.* După cercetările mele, bacilul acestei maladii se prezintă în diferite varietăţi ; în acelaşi caz se găsesc adesea varietăţi ale bacilului, ca şi în febra tifoidă. O varietate frecventă a acestui microb seamănă mult cu *enteritidis* al lui Gärtner, fiind aglutinat de acelaşi ser şi în aceeaşi proporţie. Există probabil o formă a maladiei produsă de această varietate, care dă intoxicaţiuni prin carne.

27. Alţi bacili găsiţi în maladiile septice hemoragice şi caracteristice ca şi bacilii epizootiei porcine din Marsilia (Riebach), *bacillus Coli mobilis* etc., pot să fie apropiaţi de *Coli communis*, de care se disting prin patogenitate particulară. Există, după cercetările mele, varietăţi de *coli* septici, hemoragici pentru animale, care sînt aglutinaţi în proporţie de 1 : 200 şi 1 : 100 pentru serul tific ; şi Porcile descrie astfel de varietăţi, dar nepatogene.

G. *Bacili avînd toate caracterele bacilului tific, găsiţi în afară de febra tifoidă*

Trebuie stabilit mai întîi, bazaţi pe ceea ce precede, că în mai multe cazuri de febră tifoidă (Saguipé, Bancet, Nicolle, Trevelle, Müller şi eu însumi) s-au izolat microbi avînd toate caracterele bacilului tific, dar care nu sînt aglutinaţi de serul tific ; de altfel, chiar bacilii care mai întîi au fost aglutinaţi, pierd cu timpul această proprietate. Alţi bacili sînt aglutinaţi numai 24—48 de ore, adesea bacilii nu sînt aglutinaţi decît în proporţie de 1 : 50 cel mult. Rezultă din aceste constatări că, pentru a identifica bacilul tific, nu ne putem baza numai pe aglutinare, dar că trebuie să ţinem socoteală de totalul caracterelor morfologice şi biologice.

Din acest punct de vedere, pot să afirm că am descris cel dintîi bacili în apă potabilă nesuspectă, într-un caz de dizenterie şi în cadavrul unui şoarece, avînd toate caracterele bacilului tific, cuprinzînd aci şi reacţia mediului şi culturi paralele pe cartof.

În *Microorganismen* de Flügge, Kruse presupune pe nedrept că n-am făcut aceste două reacţii. Pansini a găsit acelaşi microb într-un abces dizenteric al ficatului şi Lösener într-un cadavru de porc în stare de putrefacţie. Cel din urmă microb a fost aglutinat de serul tific.

Se cunosc şi cazuri de febră tifoidă de origine animală; am menţionat cele două epidemii din Kloten şi Adelfingen, focare a căror origine prin ingestiunea de carne de viţel a fost bine stabilită şi care seamănă absolut febrei tifoide; totuşi, după mica mortalitate a cazurilor, s-ar putea gîndi cineva la o infecţiune paratifică. Cu atît mai importantă e constarea lui Iacobsthal care a găsit într-un abces al splinei unei vaci, bacili absolut identici cu bacilul tific şi care au fost aglutinaţi în proporţie de 1 : 3000.

Ca şi grupul lui Gärtner, am putea împărţi (comunicarea de la 3 iunie) toate aceste maladii în două subdiviziunei care se disting prin seroreacţie.

1) Grupul Frankenhausen (Gärtner), la care aparţin bacilul septicemiei viţeilor, precum şi oarecare microbi găsiţi în enteritele holeriforme dizenterice, asemenea şi în apa contaminată.

2) Grupul Aertryck (Nobele), la care aparţin bacilii celor mai multe intoxicaţiuni prin carne, *hog-holera, bacillus Mortificans bovis,* acel al psittacosei lui Nocard, o enterită infecţioasă a viţeilor, asemenea şi oarecare maladii septice ale omului în aparenţă spontanee. Trebuie însă să fim prudenţi în interpretarea aglutinării în aceste diferite cazuri.

Am insistat anume în comunicarea mea anterioară, asupra punctelor următoare:

a) Serodiagnosticul singur nu e suficient pentru a preciza locul şi rolul microbului, căci sînt microbi foarte îndepărtaţi care dau citeodată aceeaşi reacţiune (febră tifoidă Gärtner), în timp ce microbi asemănători, pot să reacţioneze prin toate caracterele în mod cu totul diferit (Frankenhausen-Aertryck).

b) Că în aceeaşi maladie există adesea diferite feluri de microbi, dintre care numai un singur reprezentant arată reacţia caracteristică (*hog-holera*) şi, din contra, asociaţii microbiene de microbi intermediari pot să prezinte, cel puţin la început, seroreacţia microbului specific (febra tifoidă).

c) Culturile provenind direct din cazul de examinat, adesea nu aglutinează de loc sau mai puţin decit vechile culturi, în timp ce in alte forme de boale de care e vorba, aglutinarea e mai puternică la finele maladiei, alte ori aglutinarea e pronunţată numai la început.

d) Sînt maladii, probabil de origine animală, al căror microb nu e aglutinat de loc, sau foarte puţin, de serul respectiv (maladia lui Weil, oarecare cazuri de tifus).

e) Între microbii lui Eberth şi *coli* este o serie de microbi intermediari, care cîteodată produc maladii particulare la om, altă dată se găsesc asociaţi cu alţi microbi în diferite boale (tuberculoză, febră tifoidă, boale septice, piemice, gangrenoase); mai cu seamă în aceste ultime cazuri, anume microbi, ca microbul lui Eberth, paratifici, sau Gärtner, erau aglutinaţi de serul bolnavului şi deci pot fi luaţi uşor drept cauza principală a boalei. Rezultă din cele expuse, că noile cercetări asupra intoxicaţiunilor cu cărnuri de animale atinse de oarecare boale infecţioase, merită toată atenţia.

H. *Bacilii dizenteriei*

Mai mulţi autori, între care Chantemesse, Widal, Ziegler, eu, Maggiora, Celli, Galli-Valerio, au descris în dizenterie microbi aparţinînd seriei intermediare. Mai mulţi microbi descrişi de mine, mai ales microbi care se asemănau cu bacilul tific, dar imobili, producînd o reacţiune alcalină, asemănători cu *coli*, cu mirosul de spermă, menţionaţi în această lucrare, intră probabil în grupa bacililor dizenteriei.

În lucrarea mea asupra enterohepatitei supurate, am arătat că nu numai dizenteria clasică, dar chiar acea boală tropică nu conţine întotdeauna amibe şi că amibele nu prezintă caractere suficiente pentru a putea fi privite ca fiind cauzele esenţiale şi unice ale boalei.

În urma lucrărilor lui Shiga, ale lui Kruse, Flexner etc., autorii sînt dispuşi a admite, pe lîngă o dizenterie bacteriană, o alta, amibiană, distincţiune care nu este bazată decît pe prezenţa amibelor în oarecare cazuri de dizenterie tropică.

Dar cum aceste amibe nu se găsesc în multe din aceste din urmă cazuri şi cum acestea se găsesc cîteodată şi în dizenteria simplă, sau chiar fără dizenterie, această diviziune îmi pare a fi nefundată.

În orice caz, noile cercetări asupra dizenteriei clasice, endemice, merită toată atenţia noastră.

28. Shiga a descris mai întîi în 1898, într-o epidemie de dizenterie din Japonia, un bastonaş, puţin mai gros decît bacilul tific, adesea polimorf sau aglutinat, imobil. E adevărat că în urmă, unii autori au găsit pe bacili rari cili. Ar fi deci posibil ca să fie mobili în oarecare condiţiuni de cultură. Coloraţiunea este ca şi a bacilului tific, dar

într-un fel mult mai inegal. Pe gelatină, agar, cartof, Drigalsky, culturile sînt asemănătoare acelora ale bacilului tific; produce puţin acid fără a coagula laptele, nu produce gaze. Mai tîrziu, reacţiunea devine alcalină. Nu produce indol, nu face să fermenteze manita, maltoza, zaharoza. Bacilul este aglutinat de serul bolnavului, însă aglutinaţia nu este nici constantă nici *forte*, 1 : 20 de exemplu. Se obţine aglutinaţie *forte* numai prin serul animalelor tratate prin microbi. Microbul şi toxinele sale sînt patogene pentru animalele de laborator, inoculaţiunea pe cale sanguină produce moartea în 1—3 zile, cu febră şi diaree. Pe cale subcutanată, produce o enterită acută; pe cale peritoneală o peritonită şi nimic prin ingestiune. După injecţiunea unei mici cantităţi de microbi, organele interne sînt sterile, pe cînd o cantitate de mai multe ori mortală produce o septicemie.

29. Bacilul lui Flexner, găsit în Manila, se distinge de bacilul lui Shiga prin mobilitate mai pronunţată şi aglutinaţiunea sa mai puţin pronunţată prin serul animalului preparat cu bacilul lui Shiga.

Produce indol şi fermentează manita, lactoza şi maltoza. Se vede că acest bacil corespunde bacilului pe care l-am găsit în oarecare cazuri de febră tifoidă. În consecinţă, oarecare autori, ca Martini, Lenz, Park, Castellani, consideră acest microb, ca şi pe bacilul lui Hiss şi al lui Strong, ca paradizenterici, mai puţin specifici decît Shiga.

Privind aceste rezultate mai de aproape, căpătăm impresiunea că bacilul lui Shiga aparţine sigur la seria intermediară şi că se deosebeşte puţin de diferitele varietăţi descrise de mine şi de alţii.

Cu toate că autorii afirmă că acest microb nu există decît în dizenterie, propriile mele cercetări m-au convins că se întîlnesc bacili avînd exact aceleaşi caractere, de asemenea în alte boale (febră tifoidă, enterite de diferite naturi la om şi la animale) şi numai aglutinaţia prin serul animalelor arată diferenţele în cea mai mare parte a cazurilor. Astfel, autorii vorbesc de bacili pseudodizenterici, care nu diferă de dizenteric (Shiga) decît prin mobilitatea lor, prin aglutinaţie, prin producţiunea de mai multă sau mai puţină aciditate şi printr-o mai mică patogenitate. Aceşti microbi ar produce, după Kruse, stările dizenteriforme sporadice. Însă cum această aglutinaţie nu este caracteristică decît dacă se întrebuinţează serul animalelor, ea nu probează nimic în ceea ce priveşte raportul microbului cu organismul uman.

Îmi pare deci, că se impune o oarecare rezervă înainte de a declara bacilul lui Shiga şi mai ales pe al lui Flexner ca bacil al dizenteriei. Trebuie mai întîi să se stabilească bine prin cercetări foarte întinse, dacă în adevăr acest microb nu se găseşte în afară de dizenterie, trebuie determinate probele în ce priveşte mobilitatea şi aglutinaţiunea prin serul convalescenţilor, care singure pot să ne convingă asupra raportului bacilului de la cauză la efect; trebuie în fine, să se identifice cu cea mai mare grijă bacilii provenind de la diferite cazuri şi de la diferite epidemii şi trebuie să se stabilească bine limita variabilităţii acestor microbi, înainte de a ne pronunţa într-un mod sigur.

Rezumînd chestiunea, se poate zice că s-au găsit în boalele dizenterice mai întîi amibe, apoi autorii au căzut de acord pentru a diviza dizenteriile în amibiene şi bacilare, ceea ce după cercetările mele nu este bine fondat, căci rolul dizenterigen al amibelor nu este probat de loc.

Chiar dizenteriile bacilare sînt multiple după autori. S-ar putea găsi şi dizenterii endemice, produse de bacilul lui Shiga, care pare că constituie o varietate naturală a seriei intermediare, fiind în raport de cauză la efect cu oarecare endemii de dizenterie.

În acelaşi timp, trebuie să afirm că nu prea cunosc caractere distinctive sigure între microbul lui Shiga şi între anume microbi găsiţi de mine în oarecare asociaţiuni ale febrei tifoide.

Aglutinarea sa prin serul uman este foarte slabă, imobilitatea îi este discutată (Birt şi Eckersley, Vedder şi Doval), patogenitatea este aproape aceeaşi cu aceea a microbilor mei. O probă mai mult, deşi nu absolută, pentru specificitatea bacilului lui Shiga, este efectul bun al serului antidizenteric, constatat de mai mulţi autori.

30. Microbii care s-au găsit în alte epidemii dizenterice sau în cazuri sporadice sînt încă mai puţin caracteristici. Aglutinaţiunea lor destul de slabă prin serul uman respectiv nu probează rolul lor patogen, ci arată numai influenţarea organismului prin dînşii şi rudenia lor cu anume microbi din seria intermediară; caracterele lor, cu patogeneza lor destul de slabă, sînt aceleaşi cu ale multor microbi descrişi de mine şi de alţii, aparţinînd la seria intermediară. În consecinţă, autorii privesc aceşti microbi ca para şi pseudodizenterici.

31. Bacilii dizenteriei viţeilor (Iensen). Bacili imobili, cu coloraţiune polară, cresc ca bacilii *coli*, producînd dizenteria viţeilor prin ingestie. Aceşti bacili, deşi descrişi în mod incomplet, par a se apropia mult de bacilii dizenteriei omului. Sînt şi alte enterite necrozante sau difterice la animale (difteria intestinală a lui Ribbert), produse de microbi din seria intermediară şi care prin anume caractere, prin producerea boalelor hemoragice, prin imobilitatea lor, prin coloraţiunea

EXPLICAŢIUNEA STAMPEI

Stampa reprezintă cercul de dezvoltare al unor microbi, printre care bacilul febrei tifoide şi *Coli communis.*

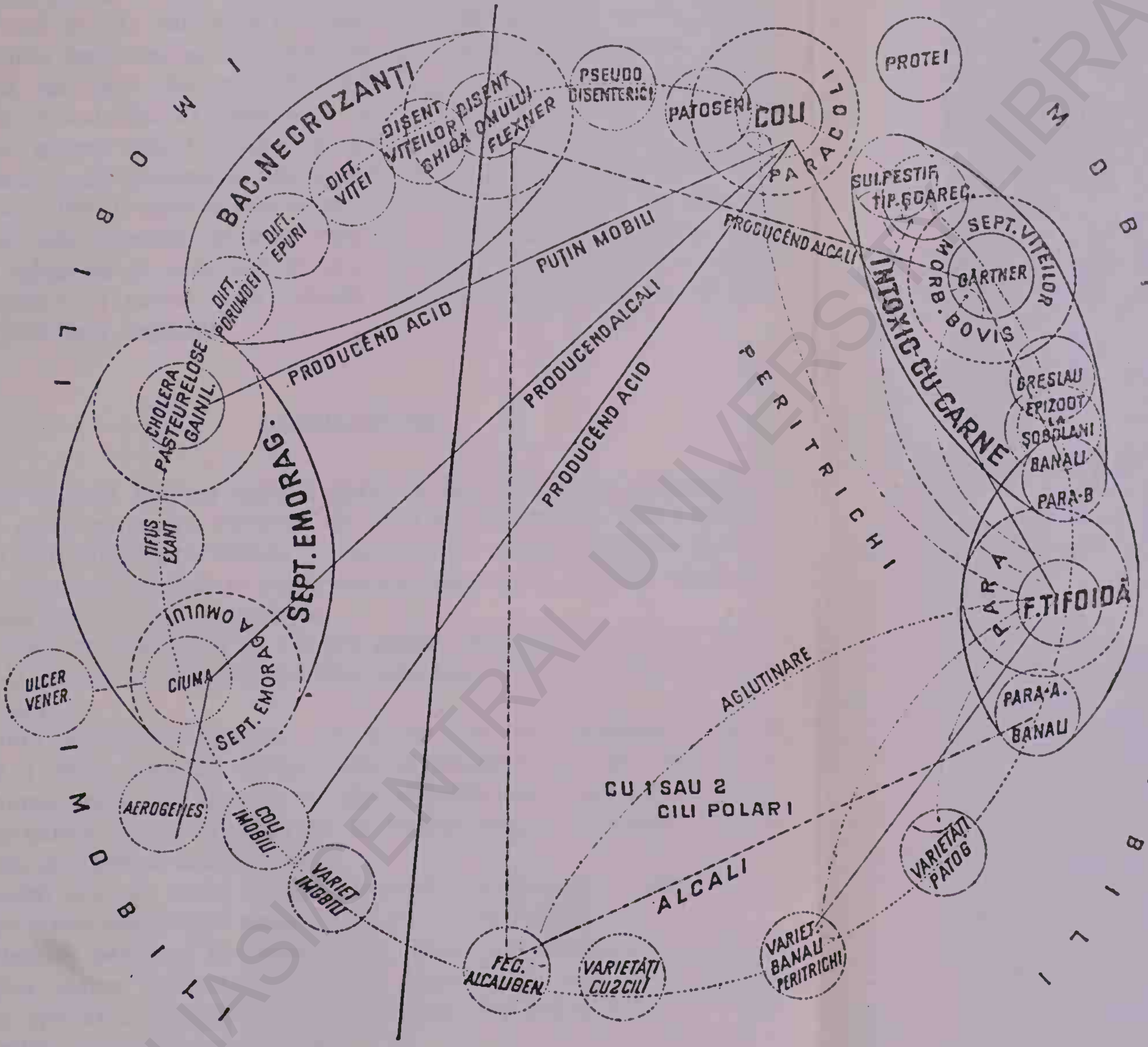
Acest cerc este împărţit în mobili şi imobili, tipul grupului mobil este al septicemiei hemoragice, împărţindu-se în pasteurelloze şi septicemiile hemoragice ale omului cu bacilul ciumei.

Primul grup trece în microbii difteriei păsărilor şi de aici în al dizenteriei. Al doilea are legături cu microbi în afară de cercul mare de dezvoltare, anume cu *aerogenes* şi cu bacilul ulcerului veneric. De altă parte septicemiile hemoragice ale omului sînt înrudite cu *coli* imobil şi cu varietăţile lui patogene, asemenea cu *Fecali alcaligeni,* cu microbii patogeni şi cu cili polari descrişi de mine. Aceşti din urmă trec în varietăţile nespecifice cu cili dispuşi în jurul microbilor (peritrichi), din care am descris asemenea o serie de forme patogene. De aceste forme se leagă grupul microbilor tifici cu bacilul febrei tifoide şi cu paratificii. Un paratific se apropie de microbii amintiţi, pe cînd un alt paratific stă aproape şi este poate identic cu unii microbi ai infectiunii sau intoxicaţiunii cu carne. Acest grup al intoxicaţiunii cu carne şi cu produse alimentare tipul Gärtner este identic cu un grup de microbi producînd boale sporadice şi epidemice la animale domestice, a căror carne produce în parte infecţiunea omului.

De altă parte se leagă cu microbii altor boale la animale, care deşi foarte apropiaţi, totuşi se disting de grupul lui Gärtner, apropiindu-se mai mult de grupul bacilului *Coli communis* cu *paracoli* şi cu un grup de *coli* patogeni, care sînt foarte apropiaţi de microbii enteritelor sporadice şi de pseudodizenterie. Astfel se închide acest important ciclu de microbi înrudiţi prin serii intermediare şi prin diferite caractere, printre care am figurat în această stampă aglutinarea şi reacţionarea lor, pe care o produc în anume medii de cultură.

BCU IASI / UNIVERSITY LIBRARY

CERCUL DE DEZVOLTARE AL MICROBILOR DIN SERIA TIFO-COLI, PRECUM ȘI AL MICROBILOR NECROZANȚI ȘI AI SEPTICEMIEI HEMORAGICE


IMOBILI
MOBILI
MOBILI
IMOBILI
BAC.NEGROZANȚI
DIFT. PORUMBEI
DIFT. EPURI
DIFT. VITEI
DISENT VITEILOR
DISENT OMULUI SHIGA
FLEXNER
PSEUDO DISENTERICI
PATOGENI
COLI
PARACOLI
PROTEI
SUI.PESTIF.
TIP.GOAREC.
SEPT. VITEILOR
GÄRTNER
MORB. BOVIS
INTOXIC-CU-CARNE
BRESLAU
EPIZOOT. LA ȘOBOLANI
BANAU
PARA-B
PARA
F.TIFOIDĂ
PARA-A. BANAU
VARIETĂȚI PATOG.
VARIET. BANAU PERITRICHI
VARIETĂȚI CU2CILI
FEC. ALCALIGEN.
VARIET. IMOBILI
COLI IMOBILI
AEROGENES
ULCER VENER.
CIUMA
SEPT. EMORAG. A OMULUI
SEPT. EMORAG.
TIFUS EXANT.
CHOLERA GAINIL.
PASTEURELOSE
PUȚIN MOBILI
PRODUCÊND ALCALI
PRODUCÊND ACID
PRODUCÊND ALCALI
PRODUCÊND ACID
PERITRICHI
AGLUTINARE
CU 1 SAU 2 CILI POLARI
ALCALI

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU "M. EMINESCU" IAȘI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

lor polară, prin creşterea lor pe diferite substanţe, se apropie şi de grupul septicemiilor hemoragice.

Considerînd că mai există alţi microbi ai seriei intermediare, ca bacilul *coli* imobil, care prin intermediul bacilului pestei şi al grupului septicemiei hemoragice a omului, se apropie de pasteurelloze, putem construi un cerc de microbi înrudiţi, cuprinzînd pasteurellozele, microbii dizenterici, ai infecţiunii cu carne şi ai boalelor analoge la animale, grupul febrei tifoide, grupul boalelor intermediare specifice sau banale, *coli communis, alcaligenes,* producînd boale banale şi asociaţii noi. Diferiţi microbi din acest cerc sînt încă înrudiţi cu microbii care nu sînt cuprinşi în acest cerc de dezvoltare. Am căutat prin planşa alăturată să arăt mai de aproape acest ciclu, precum şi diferitele legături ce există între diferiţii microbi care compun acest ciclu cu microbi mai depărtaţi.

CONCLUZIUNI

Din această lucrare rezultă deci că microbii seriei intermediare trebuie să fie priviţi ca varietăţi naturale ale microbilor, care formează cu *coli* şi bacilul febrei tifoide o mare grupă avînd o rudenie pronunţată cu oarecare microbi ai septicemiilor hemoragice, cu care împreună, formează un ciclu de dezvoltare.

Diferiţi reprezentanţi ai acestei grupe determină un mare număr de boale umane şi animale, specifice sau nespecifice, de cea mai mare importanţă.

Afară de bacilii patogeni, în acest ciclu de dezvoltare trebuie admisă o mare cantitate de varietăţi nepatogene, saprofite, sau forme care numai prin asociaţiune cu alţi microbi devin patogene. Aceşti microbi există adesea în organism în acelaşi timp cu microbii patogeni specifici, aparţinînd aceleiaşi serii.

Aceşti microbi, chiar varietăţi nepatogene sau puţin patogene, pot să influenţeze organismul astfel ca să dea un ser aglutinant.

Microbii patogeni ai acestei serii, avînd caractere morfologice şi biologice foarte apropiate, formează grupe mai mici, care cuprind maladii specifice apropiate (tifice şi paratifice, infecţiuni prin carne, dizenterice şi paradizenterice etc.).

La limita acestor grupe specifice şi între ele, există microbi descoperiţi de mine, care determină mai multe boale sporadice sau nespecifice.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Caracterele morfologice şi biologice singure nu determină întotdeauna locul microbului. Astfel sînt microbii din infecţiunea prin cărnuri sau boala spontanee a animalelor, mai apropiaţi de bacilul febrei tifoide decît oarecare paratifici.

Mai ales bacilii zişi *paracoli* şi paradizenterici trec fără limită precisă în grupa lui *coli*, putînd chiar fi identificaţi cu oarecare *coli* patogeni. Se pare că este de cea mai mare importanţă ca să se studieze microbii care se găsesc la limita grupelor şi între grupele specifice. Mai ales prin cercetările mele am putut stabili aici grupe de microbi din această serie, care produc epidemii, avînd caracterele tifusului exantematic, alţi microbi, din aceeaşi serie, producînd boale banale sporadice, bronşite, pneumonii, enterite, mielite, septicemii hemoragice, la om şi la animale.

Am descris în fine, încă alte grupe din acest ciclu, a căror acţiune se limitează a produce asociaţiuni microbiene, schimbînd şi agravînd boala primitivă.

Studiul acestei serii constituie deci un cîmp vast de cercetări, destinate a elucida etiologia boalelor celor mai răspîndite ale omului şi animalelor, aducînd în acelaşi timp elemente preţioase pentru a le evita şi combate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrenberg, *Die Infusionsthierchen*, Leipzig, 1838.
2. Ewart I. Cossar, *Bacterium termo. Proceedings of the Roy. Soc. of. London*, 1878.
3. Eberth, *Typhus abdomin.*, Virch. Arch., 1880.
4. Gaffky, *Aetiologie d. Abdominaltyphus.*, Mitt. d. k. Gesundheitsamtes, 1884.
5. Babeş, *Infections des muqueuses et de la peau.*, Journ. de l'Anatom., 1884, ian.
6. Rosenbach, *Microorg. bei d. Wundinfection d. Menschen.*, Wiesb., 1884.
7. Passet, *Microorg. d. eiter. Zellgew.*, Fortsch. der Med., 1885.
8. Cornil-Babeş, *Les bactéries*, 1885, 1886 şi 1890.
9. Escherich, *Darmbakterien*, Fortschr. der Med., 1885.
10. Salmon et Smith, Hogcholera Raports of the Bur. of anim. Ind., 1885—91.
11. Hueppe, *Septic. haemorrhag.*, Berl. Klin. Woch., 1886, nr. 44.
12. Kartulis, *Aetiol. d. Dysenterie in Aegypten*, Virch. Arch., 1886, 105.
13. Gärtner, *Bac. enteritidis*, Korespond. d. Allg. ärztl. Ver. Thür., 1888.
14. Babeş-Oprescu, *Typhus exanthématique*, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1889.
15. Weichselbaum, Österr. Sanitätswesen., 1889. (Bac. aquat. I—IV).
16. Babeş, *Die haemorrhagischen Infectionen des Menschen*, Congr. Internat. London, 1890.
17. Babeş, *Varietäten d. Typhusbacillus*, Ztsch. f. Hyg., 1890.
18. Löffler, *Tauben-Dyphterie*, Mitt. a. d. k. Gesundheitsa. 2.
19. Babeş şi Puşcariu, *Taubendyphterie*, Zeitsch. f. Inf., B—d. 8.
20. Löffler, *Mäusetyphus*, Centr. f. Bakt., 11.129.
21. Levandowsky, *Coli immobilis*, D. med. Woch., 1890.
22. Lösner, Arb. a. d. k. Gesundheitsamt, v. 11.2. *Pseudotyphusbacillen.*
23. Massea, *B coli mobilis*, Rev. d'higiena, 1890.
24. Jensen, *Kälberruhr*, Baumgartens Iahrber, 1892, 308.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

25. Pansini, Rif. medica (*Bac. pseudo typhosus*), 1893.
26. V. Ermenghem, *Bacille de Morseele,* Trav. Labor. d'Hyg. de Gand, 1892.
27. Gaffky și Paak, Arbeiten d. k. Gesundh. 6.2.
28. Petruschky, *B. faecalis alcalig.,* Centr. f. Bact. 19.
29. Babeș-Zigura, *Entérohepatite suppurée,* Arch. de méd. exp., 1894.
30. Achard și Benzaude, Bull. de la Société méd. des hôpit., 1896.
31. Basenau, *Fleischvergiftungen,* Arch. f. Hyg., 1898, 32.
32. Schottmüller, *Parathyphus,* Deutsch. med. Woch., 1900.
33. Kruse, *Die Ruhr als Volkskrankheit,* Deutsche med. Woch., 1900—40.
34. Shiga, *Erreger der Dys. in Japan,* Deut. med. Woch., 1901, 43—45 ; *Schutzimfung gegen Dysenterie,* D. med. Woch., 1903 ; *Priorität d. Ent. d. Bac. und der Serotherapie bei Dysenterie,* D. med. Woch., 7, 1903.
35. Flexner, *The aetiology of tropical Dysent.,* Centr. f. Bact., 1900, 281.
36. Brion și Rayser, Münch. med. Woch., 1902.
37. Lentz, *Vergl. Unters. üb. Ruhrbazillen,* 1903.
38. Tuttle, *Paratyphoid infec.,* Proc. of the New York pat. Soc. III, Dec. 1903.
39. Consternale, *Typhus exanthem.,* E. med. du Nord. VII, Dec., 1903.
40. Conradi-Drigalsky-Iörgeus, *Eine unter d. Bilde d. Typhus verlaufende Epidemie,* Zeitschr. f. Hygiene, 1903, 42.
41. Kayser, *Paratyphus,* Centrbl. f. Bakt., t. 35.
42. Lentz, *Differenzirung des Shiga-Kruseschen und des Flexner'schen Bazillus,* Zeitschr. f. Hyg. 1903, B—d 43.
43. Trautmann, *Düsseldorfer Fleischvergiftung und Paratyphusgruppe,* Zeitsch. f. Hygiene, 1903.
44. Babeș, *Intoxicațiune prin carne și microbi din seria intermediară,* Acad. Rom. 1905, 3 iunie ; Acad. de med. Paris, 3 oct., 1905.
45. Park, *Work evit the colon bacillus.*
46. Birt și Eckersley, *The flag. of. Dys. bac.,* Journ. of. the army med. C., 1905.
47. Porcile, *Differenzialdiagnose zwischen Typhus und Typhusähnlichen Bacterien,* Zeitschr. f. Hyg., 1905.
48. Lüdke, *Bazilläre Dysenterie,* Centrbl. für Bakt., 1906, 1. 40.3.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

O EPIDEMIE CU CARACTERELE TIFUSULUI EXANTEMATIC LA MĂRĂŞEŞTI

Se ştie că pînă în prezent încă nu s-a putut descoperi adevăratul agent patogen al tifusului exantematic, diferiţi autori au descris ca atare mai multe microorganisme izolate din diferite cazuri de tifus.

Astfel Hlava în 1888 a crezut că a găsit agentul patogen al acestei maladii în nişte bacterii dispuse în lanţ şi numite de el *Streptobacillus*; Thoinot şi Calmette — în nişte corpuri filamentoase, Lewaschew — într-un mic organism rotunjit şi ciliat; Dubief şi Brühl, în nişte mici diplococi izolaţi din căile aeriene; L. Wilson şi M. Chowning în 1902, şi apoi I. F. Anderson în 1903, studiind în statul Montana boala numită *spotted fever* sau *tick fever* care ca simptomatologie se aseamănă întrucîtva cu tifusul exantematic, au găsit în sîngele bolnavilor un parazit endoglobular, numit mai tîrziu de Manson, *Piroplasma hominis*, şi care se aseamănă mult cu piroplasma descoperită de unul dintre noi în 1888 la hemoglobinuria boilor şi găsită apoi şi de Smith în febra de Texas (*Babesia bovis*, *Apiosoma* sau *Pirosoma* sau *Piroplasma bigeminum* Smith).

Dar această maladie pare a fi cu totul alta decît tifusul exantematic şi se deosebeşte de acesta prin faptul că e sezonieră (martie-iulie) şi nu epidemică; că e localizată, necontagioasă direct şi se observă la oamenii care au suferit înţepături de tăuni (*Dermacentor reticulatus*). Apoi ea are o incubaţie foarte scurtă, un mers rapid şi lipsă de simptome nervoase, iar erupţia apare întîi la încheieturile pumnului şi ale gleznei, apoi la restul membrelor, pe frunte, spinare, piept şi în fine pe abdomen. De altfel, legătura boalei *spotted fever* cu o piroplasmă nu este de fel sigură, şi anume Blanchard se îndoieşte mult de această etiologie.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În 1903, dr. E. Gotschlich a descris de asemenea un fel de piroplasmă găsită de el în sîngele bolnavilor de tifus exantematic. Acest parazit pare a fi unul şi acelaşi cu cele precedente descrise de Wilson, Chowning şi Anderson. Pe de altă parte şi maladia observată de el se aseamănă mai mult cu *spotted fever* decît cu tifusul exantematic. Într-adevăr, ea pare a nu fi contagioasă, căci Gotschlich a observat-o sub formă de epidemii numai la oamenii care locuiesc în case murdare ca de exemplu închisorile, unde sînt mulţi păduchi de lemn, presupuşi agenţi intermediari de transmisiune, pe cînd în case particulare curate, niciodată n-a constatat vreo contaminare în anturajul bolnavilor.

Unul din noi, a găsit în mai multe epidemii cu caracterul tifusului exantematic, microbi din grupul tifoideelor (paratifici), asociaţi de multe ori cu microbi ai lui Pfeiffer, afirmînd că sub numele de tifus exantematic se cuprind diferite boli cu o etiologie diferită [1]).

În fine, Slătineanu şi Gălăşescu [2]) au descris într-o epidemie de tifus exantematic nişte corpusculi bănuiţi ca fiind paraziţi în globulele albe, pe care însă noi nu i-am putut constata în aceeaşi epidemie, căci corpusculii cromatici care se găsesc cîteodată în leucocite, n-au caracterele unor paraziţi.

În fine, Yäger a descris în maladia lui Weil, care ca simptomatologie se aseamănă cu tifusul exantematic, un proteu numit de el *Proteus fluorescens* [3]). Dar această maladie, după cum vom vedea mai jos, pare a fi cu totul alta decît tifusul exantematic.

Aşadar, dată fiind marea divergenţă în constatările bacteriologice şi dat fiind numărul autorilor care au obţinut rezultate negative, chestiunea e încă departe de a fi rezolvată. Noi am avut ocaziunea să studiem în anul 1905 o epidemie de tifus exantematic importat la noi în ţară din Bucovina. Această epidemie e foarte bine descrisă într-o interesantă lucrare a d-lui doctor D. Galian (Mărăşeşti) [4]). În lucrarea de faţă noi expunem rezultatul cercetărilor noastre microbiologice asupra mai multor cazuri de tifus exantematic provenind de la această epidemie.

În vara anului 1905, izbucneşte la Mărăşeşti, printre muncitorii de cîmp, o epidemie de tifus exantematic.

---

[1]) V. Babeş et G. Robin, *Les épidémies associées*, Semaine Médicale, 1901 (N.A.).

[2]) Revista ştiinţelor medicale, 1906 ; Zeitschrift f. Hyg. u. Inf. 12 B, 1892 (N. A.).

[3]) Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., 1892, B. 12 (N. A.).

[4]) Dr. Galian (Mărăşeşti), *Epidemia de tifus exantematic de la Mărăşeşti (Putna) din anul 1905*, Focşani, 1906 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Bolnavii, 27 la număr, toţi din Bucovina, de profesiune muncitori de cîmp, au fost atinşi de maladie în mod brusc. Simptomele ce s-au succedat au fost: febră înaltă continuă, remitentă, prostraţie, stupoare, sudori şi apoi în a 5—7-a zi, o erupţiune exantematică avînd o durată de 3—5 zile şi în fine spre a 10-a zi de boală, mici extravazate sanguine de aceeaşi durată. Mortalitatea boalei a fost de 3 din 27, adică 11%.

De la bolnavii A. Martiniuc, N. Baransici, F. Mocanu şi V. Sanduleac, cînd ei se aflau în plină perioadă de erupţiune, am extras din vena mediană cefalică cîte 10 cc sînge şi l-am însămînţat în baloane cu bulion, iar o mică cantitate din acest sînge l-am însămînţat pe ser şi agar.

De la alţi 4 bolnavi şi anume V. Graronsy, Davieliuc, I. Pasancii şi P. Volinc, am luat sînge numai de la pulpa degetului pentru studiul bacterioscopic direct şi pentru serodiagnostic. De la bolnava V. Sanduleac, la care fusese diagnosticat un abces pulmonar, am luat în tuburi sterile sputa purulentă din care am făcut frotiuri pe lame, însămînţări în tuburi şi plăci cu agar, şi inoculări la animale.

După 24 de ore la temperatura ambiantă (26—27°), pe toate mediile însămînţate cu sînge a crescut o bacterie care, după caracterele morfologice şi biologice, aparţine grupului proteilor, semănînd în special cu proteul descris în 1892 de Yäger în maladia lui Weil, sub numele de *bacillus Proteus fluorescens*[1]), cît şi mai mult încă cu proteul patogen la peşti, descris de unul din noi, împreună cu P. Riegler, într-o maladie a peştilor în anul 1904, sub numele de *Piscicidus versicolor*[2]). În tuburile şi plăcile însămînţate cu sputa purulentă de la bolnava V. Sanduleac a crescut aceeaşi bacterie pe lîngă stafilococi şi alte bacterii.

Pentru înlesnirea comparaţiunii între bacterii, atît între ele, cît şi cu alţi diferiţi protei, a se vedea tabelele alăturate comparative, în ce priveşte însuşirile lor morfologice şi biologice, paralel cu o serie întreagă de protei izolaţi de C. Klieneberg şi alţi autori de la diferite cazuri la om. (Otite, mastoidite, peritonite, abcese etc.)[3])

Examinînd lamele cu sînge luat de la bolnavi, am găsit, deşi în cantitate mică, o bacterie foarte scurtă şi mai colorată la capete, avînd aspectul unui diplococ cu grosime de 0,4—0,6 μ, uneori capsulat. Această bacterie nu ia Gram.

---

[1]) Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., 1892, B. 12 (N. A.).

[2]) V. Babeş şi P. Riegler, Centralb. 7. Bakt., 1905 (N. A.).

[3]) C. Klieneberger, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1907 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În frotiurile din spută, de asemenea s-a găsit o bacterie cu același aspect, dar ceva mai lungă. Sîngele bolnavilor nu aglutinează bacilul tific, paratificul A și B, și nici proteul izolat din sînge.

Din cele expuse pînă aci, relativ la epidemia de la Mărășești, se poate vedea că în toate cazurile examinate la începutul boalei și în plină erupție exantematică, s-a găsit în sînge, iar la unul din cazuri și în spută, unul și același microb — un proteu — ce dintre proteii izolați de la om, seamănă în special cu cel descris de Yäger în maladia lui Weil.

Dar această din urmă maladie se aseamănă cu aceea de la Mărășești nu numai bacteriologicește, ci și clinicește, mai ales în cazurile fără icter, cu toate că și la Mărășești unii bolnavi prezentau o culoare subicterică a conjunctivelor.

Pe de altă parte, maladia lui Weil se aseamănă clinicește, atît cu boala descrisă de Müller sub numele de *Schlaumfieber* (febra de mocirlă) — produsă și ea, după părerea lui Kruse (vezi Flugge, *Die Microorganismen)* de o specie asemănătoare de protei — cît și cu tifusul exantematic. Diferența n-ar conta iarăși decît în icterul din maladia lui Weil, care însă s-a observat și la unele cazuri din epidemia de *Schlaumfieber*. La rîndul lor, *Schlaumfieber* și tifus exantematic se aseamănă atît de mult, încît după părerea lui Müller ele n-ar diferi decît printr-o benignitate mult mai mare a acestei febre de mocirlă [1]) (mortalitatea 1% față cu 15% a tifusului exantematic) și printr-o contagiozitate mai mare.

Tifus exantematic	Maladia lui Weil	*Schlaumfieber*	Epidemia de la Mărășești
Început brusc cu frisoane repetate	Idem	Idem	Idem
Febră înaltă (41°) continuă remitentă	"	"	"
Greață, vărsături, constipație, rar diaree	"	"	"
Între a 5—6-a zi, erupție exantem, începînd de la abdomen și întinzîndu-se peste tot	Aceeași erupțiune și icter care însă nu este absolut constant	Aceeași erupție fără icter; uneori s-a observat și icter.	Aceeași erupție; uneori deși foarte rar, o ușoară culoare subicterică a conjunctivelor
Pe la a 7-a zi delir	Idem	Idem	Idem
Pe la a 10-a zi, peteșii	Nu se observă peteșii	Prezintă peteșii	"
Prostrație, stupoare	Idem	Idem	"
Mortalitatea 10—20%	15%	1%	11%

---

[1]) München med. Woch., 1894 (N. A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pentru şi mai multă claritate şi înlesnirea comparaţiunii, dăm aci un scurt tablou sinoptic al numitelor maladii, paralel cu epidemia de la Mărăşeşti.

Din cele expuse se vede că din punctul de vedere simptomatologic, epidemia de la Mărăşeşti se poate asemăna atît cu tifusul exantematic cît şi cu *Schlaumfieber* şi cu maladia lui Weil, iar din punctul de vedere bacteriologic cu epidemia de boala lui Weil, descrisă de Yäger. În fine, bacilul izolat de noi seamănă foarte mult cu proteul *Piscicidus versicolor*, găsit de Babeş şi Riegler într-o epidemie de peşti, la Herăstrău. Deosebirea principală între aceşti bacili este însă că bacilul de la Mărăşeşti nu este patogen pentru peşti, crapi şi caracude, pentru care *Piscicidus versicolor* este de cea mai mare virulenţă.

Infecţiunile cu protei nu sînt tratate complet în literatură sau sînt tratate contradictoriu.

După cercetările noastre (Cornil-Babeş, *Les Bactéries*, 1885) proteii sînt foarte frecvenţi în diferitele boli infecţioase, mai cu seamă în bronşite, hepatite, pancreatite, enterite, angiocolite, cistite, nefrite, în chiste conjunctivale, precum şi în bronhii normale etc.; asemenea există multe asociaţiuni bacteriene datorite proteilor. În numeroase cazuri, proteii găsiţi în numitele boli erau singurii microbi găsiţi, fiind localizaţi în organele bolnave şi distingîndu-se de obicei de proteul vulgar printr-o creştere şi o lichefacţie mai repede şi printr-o virulenţă mult mai mare pentru animale.

Aceşti protei sînt atît de frecvenţi încît ar merita un studiu foarte amănunţit. Rolul lor în boli nu este încă bine determinat, căci nu prezintă — sau numai în grad mic — raporturi specifice cu organismul bolnav, producînd aglutinare şi o reacţiune specifică puţin caracteristică.

Totuşi frecvenţa lor, sediul lor, şi de multe ori prezenţa lor exclusivă în organele bolnave, indică importanţa lor pentru procesele respective.

Este curios şi greu de explicat cum alţi autori privesc bolile cu protei şi mai cu seamă cele generale, ca rarităţi. Nu putem explica această divergenţă, decît prin faptul că nici pînă astăzi examenul bacteriologic sistematic al cadavrelor nu este practicat în străinătate.

De atunci, au fost descrişi în literatură, ca agenţi patogeni bine caracterizaţi la animale şi oameni, următoarele specii: *Proteus vulgaris, Proteus piscicidus agilis* al lui Siber, *Proteus fluorescens* de Yäger, bacilul lui Wyss, *Proteus piscicidus versicolor* de V. Babeş şi P. Riegler şi o serie de protei izolaţi de Reienebeyer în

Caracterele	B. Proteus fluorescens Yäger	Bacil izolat din epidemie de la Mărășești	Proteus piscicidus versicolor Dr. Babeș și Riegler	Protei izolați de C. Klienberger			
				S	K	P	P
În culturi Pe ugar	Colonii rotunde, ușor bombate, albe-gălbui pe suprafață. În lichidul de condensație depozit alb. Cultura dă o fluorescență verzuie	Idem	Idem	Un strat care se întinde, produce fluorescență de la un punct al agarului pe toată suprafața	Idem	Idem	Un strat care se întinde, are fluorescență
Pe cartof	Strat gros la început gălbui, apoi gros ca plumbul	Idem	Strat alb-roșietic apoi brun-cafeniu	Strat alb	Idem	Idem	Idem
Pe gelatină	Uneori lichefiază gelatiba, alteori nu	Lichefiază gelatina foarte încet (25—45 zile)	Idem	Prin înțepătură, produce lichefacțiune totdeauna	Idem	Idem	Idem
Temperatura optimă		22—37°	—	—	—	—	—
Aspectul microscopic : În culturi : Mărimea și forma. Mobilitate. Spori și capsule. Colorare cu Gram.	Are aspectul de micrococi în colonii izolate. În lichidul de condensație bacilii au mărimi variabile de la coci pînă la filamente. Nu ia Gram. Colorație bipolară. Mobil. Are cili foarte numeroși. N-are spori.	Idem	Lipsește forma în micrococi	Bastonașe mobile fără spori. Gram negativ	Idem	Idem	Idem
În sînge	Aspect de micrococi sau bacili scurți cu colorația bipolară	Idem	Idem				
Virulența culturilor	Omoară în 5—15 zile șoareci inoculați subcutanat cu 1/10 cc. Cultură în bulion. Bacili abundenți în organe, adunați în grămezi	Inoculat la iepure, cobai și șoareci subcutanat, intravenos sau intraperitoneal, toate animalele au sucombat de la 2—3 septembrie, avînd bacili abundenți în organe și sînge.	Omoară în 6 zile inoculat sub piele cu 1/8 cc cultură în bulion și în 3 zile șoarecii inoculați cu 1/4 cc cultură Omoară în 48—62 ore peștii inoculați în mușchi cu 1/2 cc emulsie de cultură pe agar				
Cultura în bulion	Tulburare pronunțată, depozit la fund	Idem	Idem	Tulburare pronunțată la fund	Produce peliculă	Tulbureală pronunțată. Depozit.	Peliculă. Depozit. Foarte tulbure
Nitrit	O	O	O	O	O	O	O
Indol	O	Nu dă indol		+	Bine +	Foarte pronunțat +	Slab +
Ser	Peptonizează	Peptonizează		Peptonizează	—	—	—
Lapte	Coagulează după a 7-a zi. Coagulul nu se redizolvă	Nu coagulează Laptele devine cam brun. Sediment puțin.		Modificat, puțin brun, puțin sediment	Depozit gros	—	Depozit foarte slab
Agar cu glucoză	Fermentează	Nu fermentează		—	—	—	—
Formare de gaze	—	Cultura degajează miros de putrefacțiune		—	—	—	—

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

afecţiuni locale sau generale. La aceştia, s-ar putea adăuga poate şi proteul izolat la Köln de Ciaplewsky, deşi el este foarte răspîndit şi ca saprofit.

De altfel cum am zis, sînt privite ca rarităţi bolile generale produse de protei. Ca sigure se pot considera pe lîngă cazurile lui Babeş, cazurile comunicate de Iohmann, Bertelsmann şi Nan, Lenhartz, Schottmüller şi probabil cazul S al lui Klieneberger (spondilita tuberculoasă). În ceea ce priveşte proteul *fluorescens* a lui Yäger, descris în maladia lui Weil, patogenitatea lui pentru om nu este lipsită de obiecţiuni; de altfel nici această maladie nu poate fi considerată ca o entitate etiologică şi numai ca una simptomatologică.

În ceea ce priveşte infecţiunile locale cu protei, literatura posedă cazuri de infecţiune cu: *Proteus vulgaris, Proteus mirabilis* (deşi au diferenţe foarte mici, pe diferite medii de cultură) şi cu alţi protei descrişi de Klieneberger.

În tot cazul, epidemia de la Mărăşeşti cu unul şi acelaşi proteu în sînge în timpul vieţii, precum şi cultivat din mucus, din fecale, din organele din cadavru, merită toată atenţiunea, cu atît mai mult cu cît boala, foarte contagioasă, se manifestase cu semnele tifusului exantematic. Semne clinice, prin care această boală s-ar putea deosebi de tifus exantematic, nu s-au putut găsi. Unica deosebire era faptul că în tifusul exantematic, sîngele este de regulă steril, pe cînd aici conţinea în toate cazurile acelaşi bacil.

Acest caz ne întăreşte şi mai mult în convingerea că sub numele de tifus exantematic trec mai multe boli infecţioase cu un mers asemănător şi cu erupţiuni eritematoase, avînd însă o etiologie deosebită; reamintim pentru aceasta cazul descris de Babeş-Oprescu în Analele Inst. Pasteur, în anul 1902, precum şi epidemiile de la marginea capitalei la ţigani, din anii 1902—1903 descrise în Semaine Médicale de Babeş-Robin[1]; neapărat că cele ai multe cazuri de tifus exantematic sînt cauzate de un virus necunoscut încă, prezentînd însă frecvente asociaţiuni microbiene.

---

[1] Semaine Médicale, 9 octobre 1901 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

OBSERVATIUNI ASUPRA CAPSULELOR SUPRARENALE

Capsulele suprarenale sînt organe din cele mai importante ale omului, despre care însă pînă în timpul din urmă nu se ştia aproape nimic. Sînt glande cu secreţiuni interne. Atare glande, stabilite mai cu seamă de Brown-Séquard, au funcţiuni importante, mai cu seamă în ce priveşte nutriţiunea diferitelor ţesuturi, echilibrul alimentar şi apărarea organismului împotriva substanţelor toxice elaborate de organism şi împotriva microbilor.

Funcţiunea capsulelor suprarenale este atît de importantă, încît dacă unui animal i se scot aceste glande, animalul moare peste cîteva ore, pe cînd alte organe mult mai mari şi cu funcţiune importantă cunoscută pot fi scoase, fără ca animalul să moară.

Este deci de cea mai mare importanţă să cunoaştem bine aceste organe şi să căutăm a studia anatomia şi patologia acestor organe pentru a putea stabili, ce anume leziuni ale capsulelor pot da naştere la anume boale sau simptome.

Nu voi insista asupra anatomiei şi histologiei cunoscute a capsulelor, ci numai asupra unor constatări noi făcute de mine, şi numai întrucît acestea pot contribui a explica funcţiunea normală şi patologică a acestor organe. Ţin să menţionez că am fost ajutat, mai cu seamă în ce priveşte literatura şi pregătirea materialului de studiu, de dl. dr. Aurel Stamatiade.

OBSERVAŢIUNI ASUPRA ANATOMIEI CAPSULELOR SUPRARENALE

Capsulele suprarenale sînt aşezate ca şi două căciuli turtite, deasupra celor doi rinichi, avînd, la omul adult, o greutate de cîte 5—7 grame ; ele au o parte convexă superioară şi una concavă inferioară,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

pe unde intră vasele și nervii. În jurul capsulei există de obicei încă grăunțe mici formate de substanță capsulară.

Într-o secțiune a capsulei se văd de obicei 3 feluri de substanțe. Cea mai întinsă este substanța corticală gălbuie, apoi vine un strat brun închis și în fine o substanță albă, centrală. Autorii confundă mult aceste substanțe. Înainte de toate trebuie stabilit că substanța corticală e foarte variată. Poate să fie abundentă, galbenă, portocalie și tare, poate din contra să fie subțire, brunatră, flască, sau în fine, marmorată cu grăunțe galbene pe un fond cenușiu. Există multe treceri între cele 3 tipuri, care au importanța lor. Stratul brun nu este decît stratul profund al substanței corticale.

Substanța medulară nu se găsește pe toate secțiunile capsulei, ci de obicei, numai sub forma unor focare mici de-a lungul venei.

O parte din substanța albă e formată de musculatura extrem de groasă a venei centrale, și numai o parte, din substanța medulară.

Limita între substanța medulară și corticală e rareori precisă, de obicei părți din substanța corticală se detașează și formează niște insule și rețele în mijlocul substanței medulare.

Din cauza limitei neregulate între straturi și din cauza lipsei substanței albe în anumite secțiuni, unii autori descriu drept substanță medulară, stratul negru, care însă nu este decît stratul profund al substanței corticale.

HISTOLOGIA NORMALĂ A CAPSULELOR SUPRARENALE

Organul e învelit de un strat fibros în care am putut constata și elemente musculare mai mult sau mai puțin abundente.

Această capsulă are o structură lamelară, de o grosime diferită. Putem distinge bine două feluri de capsule: organe cu o capsulă subțire și altele cu o capsulă groasă. Ea devine și mai groasă, în anumite stări patologice; însă chiar o capsulă îndoit de groasă decît una subțire, intră încă în limitele fiziologice.

Spre stratul glomerular, capsula devine ceva mai bogată în celule fixe și tocmai aci e locul unde se manifestă de multe ori o iritațiune mai mare a țesutului interstițial.

Straturile corticale. Distingem 3 straturi: cel glomerular, cel trabecular și cel reticulat.

1. *Stratul glomerular,* mult mai subțire ca cel trabecular — poate de 3—4 ori — diferă puțin de acesta, mai cu seamă că grupele celulare

sînt mai mult rotunjite decît în fîşii. N-am putut vedea o deosebire între celulele acestor straturi; şi aci celulele sînt mai mult poligonale, triunghiulare, cu protoplasma puţin spongioasă, cu nucleu rotund, mare ,veziculos, cu nucleol şi fără a forma un lumen precis; şi aceste celule de multe ori sînt pline de grăsime. Unii autori afirmă că acest strat ar fi mai pigmentat şi fără grăsime, ceea ce deci nu corespunde faptelor; sînt chiar cazuri unde numai stratul glomerular conţine grăsime.

Grăsimea aceasta, care se colorează bine, mai cu seamă cu Scharlach, primind o coloraţiune mai intensă şi mai purpurie decît grăsimea ordinară, se poate admirabil studia pe preparate colorate cu Scharlach-hematoxilină. Se găseşte în celule sub forma unor grăunţe mici, nucleul rămînînd în mijlocul celulei, apoi picăturile confluează, pînă ce nu se mai vede decît o masă roşie grăsoasă, avînd în mijlocul ei nucleul. Grăsimea e compusă în cea mai mare parte din lecitină.

În acest stadiu de îngrămădire, de multe ori grăsimea este înlocuită cu cristale; în locul ei se găsesc cristale ascuţite, cîteodată grupate în evantaie gălbui; cîteodată grăsimea devine şi mai abundentă, confluează mai multe celule şi dispare chiar şi nucleul, formîndu-se mase mari de cristale.

În multe cazuri, am găsit grăsimea limitată în acest strat glomerular. Am văzut că această grăsime nu e o grăsime ordinară, chiar cristalele nu sînt cristale ordinare de acizi graşi; chiar culoarea galbenă închis a acestei grăsimi ne atrage atenţia, aşa încît trebuie să vorbim aci de o grăsime particular colorată, precum există spre exemplu în corpul galben şi în celulele nervoase. E adevărat că culoarea aceasta portocalie nu e întotdeauna foarte pronunţată, cu toate acestea din cele amintite credem a fi în drept de a vorbi de un lipocrom, considerînd că lipocromul nu e altceva decît un colorant, care dizolvîndu-se în anume grăsimi, dă o culoare particulară.

Grăsimea, întocmai ca şi în celulele nervoase, dispărînd, poate lăsa în urma sa o substanţă sub formă de grăunţe fine, colorată, mai mult brună, care nu ne mai dă reacţia grăsimii, sau o dă într-un mod mai puţin pronunţat. În adevăr, am putut constata în mai multe cazuri, că atare granulaţiuni se mai colorează cu Scharlach în roşu închis şi mai tîrziu îşi mai păstrează numai culoarea lor brună primitivă, care se vede şi fără coloraţie.

Această transformaţiune se poate produce şi în stratul glomerular şi trabecular, dar e mai pronunţată în stratul reticulat; aşa încît am putut stabili că cea mai mare parte a pigmentului din stratul reticulat, și în genere din capsula suprarenală, provine dintr-o astfel de transformațiune a grăsimii, fiind de natura lipocromului.

2. *Stratul trabecular.* Celulele acestui strat sînt de asemenea încărcate cu grăsime și de multe ori se observă cazuri unde numai stratul trabecular conține grăsime, pe cînd aceasta lipsea din stratul glomerular și cel reticulat.

Trebuie să observăm o mare variațiune în ce privește structura și compoziția stratului trabecular. E un lucru foarte comun ca această substanță să fie foarte redusă, adică trabeculii să fie foarte subțiri, cu celule mici, cu granulațiuni fine, cu celule veziculoase, cu nucleu mic și colorat, am putea spune într-o stare embrionară sau poate și atrofică, neconținînd grăsime, sau conținînd foarte puțină ; însă, pe lîngă aceste părți micșorate ,există și o cantitate de noduli cu totul izolați sau în legătură cu anume trabeculi, și acești noduli au celule mari, cîteodată excesiv de mari, spumoase, cu nucleu mare (veziculos), și conținînd de multe ori cantități mari de grăsime. În aceste cazuri, substanța trabeculară fundamentală a devenit embrionară, sau a rămas embrionară de la început, sau s-a atrofiat, și, poate din cauză că n-a funcționat bine, a fost în mare parte înlocuită printr-o substanță trabeculară secundară, sub formă de noduli cu celule hipertrofice, cu o funcțiune mai energică.

3. *Stratul reticulat* are aproape aceeași structură ca cel trabecular, însă cu trabeculii în comunicațiune reticulară constituind un reticul ce conține celule asemănătoare cu cele trabeculare ; diferența este mai cu seamă pigmentațiunea foarte frecventă a acestor celule din stratul reticulat. Acest pigment provine, cum am văzut, din lipocrom ; așa se vede că acest strat, care e înconjurat de o rețea largă venoasă, are un rol mai activ, căci acolo se găsesc toate trecerile între grăsime, lipocrom și pigment ; așa încît s-ar putea prea bine ca substanța grasă să se descarce în vine în acest strat, rămînînd în celule numai puțin pigment, tocmai de natura lipocromului. Într-adevăr, dispozițiunea venoasă arată că secrețiunea internă a organului trebuie să se producă mai cu seamă aci, precum și în substanța medulară, produsele stratului reticulat fiind altele decît acelea ale substanței medulare ; cred a nu mă înșela, presupunînd că arterele, nutrind intensiv celulele straturilor glomerular și trabecular, fac să se prepare aci o cantitate mare de grăsime, care apoi trece în stratul reticulat, unde e secretată în vene largi cu pereți subțiri, servind ca un fel de canal excretor. Credem deci, că o îngroșare, o scleroză a țesutului

interstiţial în această regiune, trebuie să aibă o însemnătate particulară, modificînd sau împiedicînd această secreţiune.

Stratul reticulat e de o grosime foarte variată, ceea ce depinde însă mai mult de ţesutul conjunctiv şi de vasele care de asemenea au un volum foarte variat, ţesutul conjunctiv fiind mai gros decît celelalte straturi, şi devenind uşor, patologic (edemaţiat, scleros sau hialin).

Substanţa medulară are o structură întotdeauna cu totul deosebită de stratul reticulat. Pe cînd diferitele straturi ale substanţei corticale sînt în legătură intimă, fiind de aceeaşi natură, substanţa medulară e cu totul deosebită, provenind fără îndoială dintr-un alt strat embrionar. Avem impresia că ţesutul acestei substanţe, fiind într-o legătură strînsă cu vena, pătrunde în interiorul capsulei de-a lungul venei, sau împreună cu vasele, nervii etc., care comunică cu hilul organului. Într-adevăr, am putut constata şi în jurul hilului traiecte de substanţă medulară şi corticală.

Acest ţesut medular e în raport mai intim şi cu ţesutul conjunctiv şi cu simpaticul, decît substanţa corticală; totuşi nu găsim totdeauna o limită precisă între cele două substanţe, nu că ar trece una într-alta, însă întotdeauna găsim prelungiri ale stratului reticulat pătrunzînd în substanţa medulară, sau reţele medulare în stratul reticulat; însă sub microscop, găsim o limită precisă între părţile medulare şi reticulate, aşa încît se explică confuziunea autorilor care nu ştiu a delimita aceste straturi.

Lucrul devine cu atît mai complicat, cu cît întotdeauna există insule mici de tot sau mai mari pînă la mărimea macroscopică, de ţesut trabecular în mijlocul substanţei medulare şi mai cu seamă în jurul arterelor şi venelor. Nu este chiar uşor de tot a deosebi toate aceste elemente, aşa încît există puţini autori care să fi recunoscut în toată întinderea sa, acest amestec al diferitelor straturi în centrul organului. Numai metoda de coloraţiune cu Scharlach-hematoxilină ne dă un tablou absolut clar de aceste raporturi. Faţă de această stare obişnuită, cazurile cu o linie precisă de demarcaţiune între straturile reticulate şi substanţa medulară, sînt relativ rare la om; autorii au confundat aceste straturi, şi din cauză că substanţa medulară se găseşte macerată după moarte, sau cu hemoragii, sau strivită prin manipularea scoaterii organului, încît în majoritatea cazurilor nici nu se deosebeşte sub microscop substanţa medulară ca un ţesut deosebit, ci în locul ei vedem insule şi reţele ale stratului trabecular, ajunse în centrul organului.

La animale însă, şi chiar la om, în cazuri de o conservare bună, ne putem convinge că substanţa medulară formează nişte reţele de celule mai mici ca cele corticale, cu protoplasma nespongioasă, cu un nucleu foarte închis colorat, protoplasma nu conţine decît urme de pigment şi numai urme de substanţă colorabilă prin Scharlach, adică numai la periferia unor vacuole fine din interiorul celulelor, formînd sfere în jurul vaselor. Ceea ce e important în substanţa medulară, e raportul celulelor sale cu venele lacunare din substanţa medulară; dacă venele acestea sînt dilatate, atunci ne putem da seama că celulele medulare formează un fel de periteliu în jurul acestor vene, aşa încît forma şi mărimea reţelelor celulare medulare, sînt determinate de dispoziţia şi dilataţia acestor lacune venoase, şi reţeaua celulară nu e altceva decît reţeaua din ţesutul care rămîne între venele lacunare. Neapărat că între cele două vene trebuie să existe un rînd dublu de celule şi cîteodată se vede între două rînduri de celule aproape cilindrice, un spaţiu conţinînd o substanţă granuloasă rău limitată, probabil de natură limfatică.

În substanţa medulară se găsesc şi nervi cu fibre nervoase fără mielină şi terminaţiuni nervoase intracelulare, grupe de celule nervoase, şi cîteodată foliculi de ţesut limfatic, dar acestea din urmă fără a avea legătură evidentă cu reţeaua particulară a celulelor medulare.

Este deci neîndoios că şi aci e o dispoziţiune pentru secreţiune în interiorul venelor, adică celulele sînt în raport intim cu lacunele venoase, care se deşartă prin ramuri scurte, direct în vena centrală.

Ramificaţiile vaselor. Arterele vaselor, după ce s-au anastomozat între ele la suprafaţa organului, pătrund în grosimea lui, urmînd despărţiturile conjunctive, şi la nivelul lor devin o bogată reţea capilară, care diferă puţin în substanţa corticală şi în cea medulară; în substanţa corticală, capilarele formează ochiuri largi în sens radiar, prin urmare în sensul cordoanelor celulare; în substanţa medulară vasele sînt mai largi şi pe de altă parte, ochiurile ce le formează sînt mai rotunjite şi destul de strînse.

Din reţelele capilare mai sus citate, nasc venele.

Aceste vene de calibru foarte neregulat, mai cu seamă la nivelul substanţei reticulate, se îndreaptă către un canal mare colector, care ocupă partea mijlocie a glandei, numindu-se vena centrală.

Această venă groasă străbate substanţa medulară, apoi pe cea corticală şi iese la nivelul hilului, aruncîndu-se apoi: la stînga în vena renală, iar la dreapta în vena cavă inferioară. Există încă un canal venos ce ia naştere din diafragmatica inferioară stingă şi se sfîrşeşte pe de altă parte în vena centrală, şi prin intermediarul acesteia, în vena renală corespunzătoare ; acest canal reno-capsulo-diafragmatic este o cale de derivaţiune aruncată între vena renală şi suprarenale, şi circulaţia parietală a abdomenului.

Tunica musculară a venei centrale diferă de fibrele musculare din alte vene, nu numai prin grosimea ei extraordinară, dar şi prin dispoziţia fibrelor, acestea fiind mai mult longitudinale şi depăşind mult limitele peretelui venei. Acest strat muscular este mai dezvoltat în hil, aşa încît vena, intrînd din capsula suprarenală, se înconjoară de un strat particular de muşchi, care o însoţeşte şi în interiorul substanţei medulare, însă numai în ramurile cele mai groase ; aci formează adevăraţi noduli, sau un strat particular alb, ajungînd în anume cazuri pînă la o grosime spre exemplu de 2 mm sau mai mult chiar, căci e bine vizibil cu ochiul liber, formînd o mare parte din masa centrală albă a capsulei suprarenale. Vom vedea că sînt cazuri în care acest strat e excesiv de dezvoltat şi altele în care musculatura e foarte puţin dezvoltată. Această dispoziţie particulară musculară desigur are un rol important în reglarea circulaţiunii şi presiunii sîngelui în interiorul organului.

Mai amintesc că partea periferică a substanţei corticale, şi anume stratul glomerular şi trabecular, nu posedă decît o reţea arterială şi capilare arteriale, pe cînd stratul reticulat posedă mai cu seamă vene, vene mici şi capilare venoase, de obicei dilatate, fiind numai traversat de artere mai mari, care formează reţeaua capilară mai departe în substanţa medulară.

Colectoarele limfatice, din reţeaua superficială şi centrală se îndreaptă spre ganglionii respectivi. Toţi ganglionii limfatici care primesc colectoarele limfatice ale capsulei suprarenale se deosebesc de ganglionii vecini prin bogăţia lor în pigment ; admitem deci că şi pigmentul rezultînd din resorbţiunea grăsimii se transportă mai departe, însă prin mijlocirea limfaticelor.

Nervii. Capsulele posedă numeroşi nervi ; cea mai mare parte dintre ei derivă din plexul solar şi renal ; alţii, în număr mult mai mic, s-ar desprinde din pneumogastric şi frenic. Nervii străbat substanţa corticală şi se termină într-o reţea bogată în substanţa medulară.

De-a lungul firişoarelor nervoase, ca şi pe ochiurile reţelei intramedulare, sînt presăraţi numeroşi ganglioni nervoşi.

În substanţa corticală, fibrele înlănţuiesc puternic cordoanele celulare.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Din rețeaua nervoasă a substanței medulare se desprind ramuri fine, care pătrund între elementele proprii ale substanței medulare, desfăcîndu-se în dreptul lor în fibre fine varicoase, înconjurînd celulele medulare ca mici coșulețe.

Cred că cele mai multe elemente nervoase nu aparțin propriu-zis capsulei suprarenale, căci de multe ori ganglionii nervoși și nervii sînt rari și înglobați într-un mod întîmplător, precum există atare grupe de celule și fibre nervoase și în jurul capsulei suprarenale, provenind din simpatic.

Într-adevăr, am văzut ganglioni nervoși mai mult în jurul capsulei decît în interiorul organului.

Organe cromafine. Este important a se menționa, că s-a găsit la făt un organ dublu de-a lungul aortei abdominale, avînd caracterul substanței medulare a capsulei suprarenale, și asemenea substanțe se mai găsesc în ganglionii nervoși simpatici. Acest țesut, colorîndu-se bine cu sărurile de crom, s-a numit țesut cromafin. De altă parte, se găsesc de multe ori grăunțe de substanță corticală, nu numai în jurul capsulelor, dar și în organele vecine, sau chiar depărtate, mai cu seamă în sistemul urogenital.

OBSERVAȚIUNI ASUPRA BIOLOGIEI CAPSULELOR SUPRARENALE

Fenomenele principale care apar în urma decapsulațiunii totale și mai cu seamă cele care preced moartea animalului, pe care Brown-Séquard le pusese în relief, sînt paralizia membrelor posterioare și a mușchilor respiratori, precum și creșterea toxicității sîngelui.

Sîngele animalelor decapsulate, injectat la un animal normal, provoacă tulburări ușoare și trecătoare ; injectat la un animal de curînd decapsulat, provoacă accidente paralitice. Pare deci stabilit că în organism, după ablațiunea capsulelor, se acumulează toxine și anume otrăvuri paralizante în mușchi, căci s-a constatat că extractele alcoolice din mușchii obosiți sînt foarte toxice și provoacă paralizii la animalele decapsulate. Este deci probabil că rolul capsulelor suprarenale este, între altele, distrugerea substanțelor toxice provenite din surmenajul muscular.

În afară de pierderea progresivă a forței musculare, care e simptomul caracteristic al insuficienței capsulare, mai putem adăuga : anorexie, uneori vărsături și la unele animale ca pisica, o abundentă salivaţiune; se mai observă o hipotermie mai ales în ultimele ore; o hipotensiune bruscă mai întîi, şi apoi progresivă; rărirea şi neregularitatea bătăilor inimii, slăbirea şi micşorarea pulsului şi în fine o respiraţiune care, din frecventă la început, devine lentă şi profundă aproape de moartea animalului.

Oboseala agravează starea animalelor decapsulate, şi s-a observat chiar moartea subită în urma unor puternice mişcări ale corpului.

În rare cazuri, animalele cărora li s-au extirpat cele două capsule, pot trăi. În acest caz, trebuie presupus că a rămas substanţă suprarenală accesorie în afară de capsule.

Decapsulaţiunea atrage după sine şi alteraţiunea diferitelor organe sau ţesuturi: pigment în sîngele şoarecilor, o hiperglobulie, leziuni în măduvă, în creier şi în simpatic. Într-un caz publicat de mine, în colaborare cu regretatul meu coleg, dr. Kalinderu, distrugerea organului a fost însoţită de asemenea de leziunea centrilor nervoşi.

Funcţiunea antitoxică. După unii autori, capsulele suprarenale protejează organismul contra acţiunii oricăror toxine. Rezultatele experienţelor nu sînt însă de un comun acord perfect. Injecţiuni cu culturi virulente, sau cu toxine, intoxicaţiuni cu fosfor, mercur, arsenic, cacodilat de sodiu, adrenalină etc., determină leziuni grave ale capsulelor, care au fost adesea singurele organe atinse.

În urma acestor intoxicări, capsulele se hipertrofiază, în acelaşi timp se produc leziuni ca hiperemii, hemoragii, pigmentaţiune mare şi alteraţiuni celulare pînă la necroză. Se pot forma tromboze, noduli infecţioşi şi abcese microscopice. Capsulele alterate nu mai prezintă în general reacţia caracteristică a lui Vulpian a ţesutului medular; injectate sub formă de extract apos în vene, nu se mai observă creşterea presiunii arteriale, care se produce cu extractul de capsule normale. Gravitatea leziunilor stă în raport cu virulenţa agenţilor toxici şi cu durata supravieţuirii. Cele mai mari hipertrofii s-au constatat în cazuri de intoxicaţie lentă, sub influenţa dozelor slabe, dar repetate, de toxină piocianică sau difterică.

Dacă se admite că glandele suprarenale sînt teatrul luptei celei mai active, că sînt organele care se alterează în gradul cel mai profund în cursul infecţiunilor şi intoxicaţiunilor, sîntem în drept să întrezărim în leziunile suprarenale o probă de rolul ce joacă aceste organe în apărarea organismului.

În adevăr, s-a constatat o mai mică rezistenţă faţă de substanţe toxice, la animalele ale căror capsule fuseseră alterate prin injecţiuni de otrăvuri. Aceeaşi proporţie de toxice, arsenic, fosfor, atropină,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

otrăvuri din urină, produc mult mai repede moartea animalelor decapsulate decît a celor martore; cu toate acestea, extractul capsular pare a nu avea nici o putere antitoxică față de toxinele bacteriene.

Rolul antitoxic al capsulelor suprarenale este pus în evidență de o mare cantitate de fapte experimentale. Printre acestea mai putem adăuga: în inaniție, substanța corticală reacționează printr-o abundentă producțiune de pigment și grăsime. În sarcină, se observă o hipertrofie a capsulelor, fapt care trădează activitatea lor exagerată în această perioadă; dimpotrivă, în hibernație, substanța corticală ar fi lipsită de grăsime.

Funcțiunea angiotonică. Altă funcțiune, bine stabilită astăzi, a capsulelor suprarenale, este cea exercitată asupra circulației sîngelui.

S-a constatat că extraxtul apos de capsule suprarenale, injectat în vene ,ridică tensiunea arterială și produce o rărire și întărirea bătăilor inimii; mai mult încă, s-a constatat că extractul capsular, aplicat pe mucoasă, provoacă anemie locală. Hipertensiunea nu e decît efectul vasoconstricțiunii. Această acțiune vasoconstrictoare a secrețiunii suprarenalei este evidentă, nu știm însă bine de care parte a capsulei ar putea fi determinată.

Substanța medulară dă cu perclorura de fier diluată o colorație brună-verzuie (Vulpian). De aceeași reacțiune se bucură *adrenalina*. Adrenalina, injectată în vene, produce aceleași efecte — în proporție mai mare însă — ca și extractul apos de capsule suprarenale. Hipertensiunea durează 4—5 minute, anemia locală de asemenea cîteva minute, afară de cazuri rare, în care durează cîteva ore. Adrenalina injectată în vene, în mici doze repetate, poate cu timpul să producă leziuni vasculare, ca arterioscleroza.

Pare sigur că adrenalina produsă în capsule se varsă în sînge prin venele capsulare, căci sîngele acestor vene dă reacțiunea caracteristică a substanței medulare cu perclorura de fier.

La un animal căruia i s-a scos una din capsule, secțiunea sau legătura venei celeilalte capsule provoacă o scădere a presiunii arteriale, ca și cum această capsulă i-ar fi fost ridicată.

Adrenalina nu mărește supraviețuirea, cînd este injectată la un animal decapsulat; în doze ridicate grăbește moartea.

Doza mortală de adrenalină este cuprinsă la cîine între 1—2 mg/kg de animal. Moartea este produsă printr-un edem acut pulmonar. Local, se constată mortificațiunea țesuturilor, escare, produse probabil în urma ischemiei prelungite.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se atribuie capsulelor suprarenale o *funcţiune pigmentară.* Astfel, se crede că aceste organe au rolul distrucţiunii globulelor roşii alterate şi că rezultatul distrucţiunii ar fi depunerea de pigment.

După părerea mea, pigmentul din capsula suprarenală e ceea ce rămîne din grăsime, cînd aceasta se descarcă la nivelul stratului reticulat: într-adevăr, pe multe preparate se poate observa trecerea între lipocrom şi pigment. Lecitina, avînd deci proprietatea de a dizolva un anume pigment şi de a-l depune, poate explica pigmentaţiunea produsă. Prin lipsa de funcţiune suprarenală, va lipsi în circulaţiune această lecitină, şi pigmentul produs în piele nu se va dizolva, producîndu-se melanodermia. Este probabil ca aceste organe să aibă între alte funcţiuni şi pe aceea de a *secreta o cantitate oarecare de acid formic,* care substanţă are o acţiune tonică asupra sistemului muscular.

Brown-Séquard obţine o supravieţuire însemnată la animalele decapsulate, grefîndu-se în ţesutul abdominal fragmente de ţesut capsular. Alţi autori n-au avut rezultate aşa bune. Aşa se vede că succesul grefei depinde de participarea substanţei medulare, presupunîndu-se că substanţa medulară ar fi esenţială capsulelor suprarenale. Prin injecţiuni de extract al capsulei nu s-au putut niciodată ţine în viaţă animalele decapsulate.

S-a arătat că extractele preparate cu substanţă medulară lucrează mai energic asupra presiunii vasculare, decît cele preparate cu substanţă corticală, că reacţiunea chimică pentru substanţa medulară este aceeaşi ca pentru adrenalină şi în sfîrşit, demonstrarea adrenalinei în celulele substanţei medulare, stabilesc cu multă probabilitate că funcţiunea angiotonică aparţine substanţei medulare.

Aceste cercetări arată deci că substanţa corticală secretînd lecitina, principiu indispensabil echilibrului nervos, tonicităţii musculare şi apărării organismului, s-ar bucura de proprietăţi antitoxice şi bactericide, iar substanţa medulară secretînd adrenalina, ar avea proprietăţi angiotonice.

RAPORTUL LEZIUNILOR CAPSULARE CU ANUMITE BOALE

Din cele expuse, reiese importanţa studiului capsulelor în raport cu diferite boale şi simptome pentru a stabili nu numai cazuri de insuficienţă sau hiperfuncţiune a capsulelor, dar mai cu seamă pentru a stabili dacă în boale comune de altă natură, capsulele suprarenale sînt modificate — şi dacă această modificare are o influenţă oarecare asupra mersului boalei. Din acest punct de vedere s-au făcut pînă acum puține lucrări — și cele mai multe din acestea nu se potrivesc cu rezultatele găsite de mine. Numai constatarea lui Lasser, Loeper, Ménetrier, Oppenheim etc., cum că anume boale infecțioase ar avea o acțiune vătămătoare asupra capsulelor, merită mențiune.

Cercetările mele au arătat următoarele (menționez că unele cazuri cu mai multe leziuni sînt trecute de două ori la diferite leziuni):

Arterioscleroza. Diferiți autori au afirmat că există în cazurile de arterioscleroză o hipertrofie a capsulelor suprarenale. Alți autori însă, printre care Loeper și Oppenheim au descris frecvente cazuri de arterioscleroză fără hipertrofie.

Dintre 100 cazuri pe care le posedăm, avem 28 cazuri cu arterioscleroză, cele mai multe la oameni bătrîni cu arterioscleroză și aterom — în majoritatea cazurilor existînd împreună — altele însă sînt precoce.

În teză generală, ateromatoza și arterioscleroza la noi în țară sînt foarte frecvente, așa încît era de așteptat ca și hipertrofiile capsulelor suprarenale să fie frecvente în aceste cazuri. Noi însă am constatat contrariul: pe cînd în multe alte boale avem o hipertrofie evidentă, tocmai în arterioscleroză nu sînt notate decît 4 cazuri de hipertrofie; în toate celelalte cazuri, organul era de mărime normală sau chiar puțin atrofic, anume, s-a găsit de 2 ori o atrofie a tuturor straturilor și de 4 ori o atrofie numai a substanței medulare. Tocmai substanța medulară, care probabil prepară adrenalina, ar trebui să fie hipertrofică, așa încît atrofia acestei substanțe capătă o însemnătate deosebită.

În adevăr, numai în 2 cazuri avem o hipertrofie a substanței medulare, dintre care, într-unul hipertrofia era datorită unei inflamațiuni, iar nu unei hiperactivități funcționale. De regulă, putem zice că in arterioscleroză capsulele nu erau tocmai sănătoase, ci sufereau mai mult de o indurațiune, de o fibroză. În adevăr, s-au găsit 15 cazuri de fibroză, mai cu seamă a capsulei de înveliș, dar în 5 cazuri era și o scleroză a straturilor corticale, într-un caz a stratului reticulat, într-altul a stratului glomerular și în două a stratului trabecular; într-un singur caz exista o fibroză a întregii capsule suprarenale. Într-un caz cu hipertrofie foarte însemnată (peste 10 g), avem a face cu o cantitate mare de focare embrionare și cu leziuni parenchimatoase, ce ne permit a vorbi de o adevărată adrenalină hipertrofică [1]).

---

[1]) În sens de hipertrofie a cortexului suprarenal (N. R.).

Am examinat mai de aproape substanţa medulară şi am găsit mai cu seamă hiperemie însemnată în 4 cazuri, şi în teză generală o cantitate mai mare de parenchim; însă în mai multe cazuri, funcţiunea capsulei şi în special a substanţei medulare trebuie să fi fost micşorată, căci într-un caz era o tromboză hialină, într-altul era inflamaţiune — ţesut embrionar în jurul vaselor — şi în alte 4 cazuri era chiar substanţa medulară atrofică, cu celule puţine şi atrofice. Substanţa corticală, mai cu seamă în 15 cazuri, era hipertrofiată şi cu multă grăsime; într-un caz există un nodul adenomatos ca un bob de fasole, format numai de substanţă corticală; în alte cazuri era din contra, substanţa corticală în mai puţină cantitate şi cu mai puţină grăsime, în 5 cazuri era puţină grăsime.

Pigmentul era mai pronunţat în 10 cazuri. Capsula a arătat în 14 cazuri o hiperemie însemnată, însă mai mult în substanţa corticală, de 2 ori cu tromburi hialine ale vaselor şi de 3 ori cu mici hemoragii. Este de semnalat că această hiperemie mare s-a găsit mai cu seamă în stratul reticulat. Ţesut embrionar şi focare embrionare s-au găsit în 10 cazuri, însă de obicei foarte limitate, dovedind o stare de iritaţiune oarecare, mai neînsemnată.

În rezumat putem spune că în arterioscleroză n-am găsit hipertrofia substanţei medulare mai mult decît în oricare alte boale; din contra, s-au găsit unele semne de activitate mai mare a substanţei corticale, ca atare putem semnala lipocromatoza precum şi pigmentul şi hiperemia stratului reticulat; în 2 cazuri putem vorbi de adevărată adrenalită[1]) cu hiperadipoză, într-un caz de adrenalită hipertrofică acută, în altul de una hipertrofică cronică; într-un caz putem vorbi de fibroză şi sfîrşit într-altul de adenom.

E foarte îndoioasă vreo relaţiune a acestor leziuni cu arterioscleroza, căci în aceste cazuri erau şi alte leziuni mai importante în diferite organe, cărora se datoresc poate aceste leziuni capsulare, găsindu-se atare leziuni de multe ori şi în alte boale.

Pe baza acestor cazuri putem afirma deci că nu există nici o leziune caracteristică a capsulelor suprarenale în raport cu arterioscleroza.

Miocardite cronice. În miocarditele cronice, în care desigur tensiunea arterială e mai mică, găsim printre 10 cazuri, unul cu hipertrofia substanţei medulare, unul cu atrofie pe alocuri a substanţei medulare, într-un caz s-a găsit o periflebită, într-altul o atrofie edematoasă a substanţei medulare şi în fine într-altul, hipertrofie numai în substanța corticală; în 5 cazuri s-a găsit o fibroză sau scleroză limitată. În privința lipocromului, nimic de remarcat, sînt cazuri cu mai multă, altele cu mai puțină grăsime.

---

[1]) În sens de inflamaţie a cortexului suprarenal (N. R.).

Degenerarea miocardului, asemenea cu presiunea arterială mai mică, în cele 8 cazuri pe care le posedăm, se prezintă o dată cu hipertrofia întregului organ, o dată cu atrofia ambelor substanțe, o dată cu atrofie în substanța corticală și numai o singură dată găsim atrofie numai în substanța medulară; într-un caz s-a găsit o necroză totală a capsulei. N-avem destule cazuri de degenerare pentru a ne pronunța; dar se pare într-adevăr, că în degenerarea miocardului, substanța medulară e mai mult atrofică. Nimic important în privința grăsimii și lipocromului.

Endocardite cronice. Printre 10 cazuri avem un caz cu hipertrofia substanței medulare; în 6 cazuri există puțină fibroză sau scleroză, în 5 cazuri sînt notate hiperemii, și o dată se notează chiar hemoragii în substanța medulară; într-un caz există o ușoară adrenalită în substanța medulară.

Pigmentul lipsește în cele mai multe din aceste cazuri sau e foarte puțin. Din acestea, reiese că în endocarditele cronice nu putem constata ceva particular din partea capsulelor suprarenale.

Nefrite cronice. Se știe că sînt însoțite de hipertensiune arterială. Printre 13 cazuri există de 2 ori o hipertrofie a substanței medulare, într-unul există însă o adrenalită cu mult țesut embrionar în substanța medulară; se găsește aici de 3 ori și o atrofie a substanței medulare; în 9 cazuri întîlnim o fibroză a capsulei de înveliș și de 2 ori o scleroză mai difuză; există și un caz de hipertrofie enormă a capsulei prin adrenalită hipertrofică. În privința grăsimii și pigmentului, acestea erau puțin înmulțite în majoritatea cazurilor. În două cazuri există țesut embrionar; într-unul o tromboză hialină; iar hiperemia o întîlnim în 2 cazuri.

Nici aici nu putem constata o legătură strînsă între capsula suprarenală și nefrita cronică cu hipertensiune.

Nefrite acute. Posedăm 7 cazuri. Dintre acestea avem cîteodată un edem sau o infiltrațiune albuminoasă a țesutului interstițial; într-un caz există atrofia substanței medulare, într-unul focare embrionare, și în fine într-alt caz, o ușoară adrenalită.

Degenerarea rinichilor. Printre 6 cazuri, în 4 organul era micșorat, de 2 ori cu atrofie a substanței medulare; sînt 2 cazuri cu necroze, dintre care unul cu necroză totală; există un caz cu degenerescența

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

vacuolară a parenchimului şi în sfîrşit, într-un caz, se constată adrenalita.

Se vede deci că degenerarea rinichilor, care de obicei e secundară unor infecţiuni sau intoxicaţiuni, se însoţeşte din această cauză de leziuni grave ale capsulelor suprarenale.

Emfizem, bronşite cronice, pneumonii cronice. Sînt 13 cazuri de aceste boale, dintre care 8 arată o pigmentaţiune mai pronunţată. Ca în toate boalele — probabil şi în stare normală — găsim şi aci o cantitate de fibroze ale capsulei de înveliş, aşa încît se vede că aceasta de multe ori e de o grosime însemnată, fără să fie bolnavă.

Însă în 2 cazuri, această fibroză a pătruns şi în stratul glomerular şi într-un caz în stratul reticulat, dar nici aceste îngroşări nu par a fi de o mare însemnătate; numai într-un caz există în acelaşi timp o hipertrofie însemnată a stratului glomerular. În aceste boale nu există vreo hipertrofie a capsulei; într-un caz era o hemoragie difuză care producea o mărire a organului; în privinţa grăsimii şi a substanţei corticale, nu e nimic de zis, substanţa medulară este cîteodată mărită, dar mai mult prin dilataţia vaselor; într-un caz există şi un adenom de mărimea unei alune.

Ca rezumat deci, ceea ce se poate spune, este că nu găsim organul mărit, că de obicei nu există hipertrofia substanţei medulare şi în sfîrşit, că în alte cîteva cazuri, are mai mult pigment în stratul reticulat.

Pneumonie. În pneumonia crupoasă, mai mulţi autori afirmă hipertrofia constantă a capsulei suprarenale; cercetările noastre însă nu ne conduc la aceste rezultate.

Printre 15 cazuri, 5 sînt cu capsula mărită, această hipertrofie fiind mai cu seamă produsă prin substanţa corticală şi prin grăsime, într-un caz printr-un adenom, într-altul printr-o inflamaţiune a substanţei medulare, cu întinse focare embrionare. Există însă 3 cazuri de adevărată atrofie, unul din ele însoţit de o induraţiune scleroasă a organului, 4 cazuri unde există mai multă grăsime, iar în alte 5 există mai puţină decît în stare normală.

Examinînd deci un număr mare de cazuri, nu s-a găsit nimic caracteristic; neapărat că examinîndu-se unul sau două cazuri se poate găsi hipetrofie, tot aşa cum s-ar putea găsi foarte bine o atrofie, lipocromatoză, sau orice altă leziune.

Pleurezie purulentă, piopneumotorax. Există 3 cazuri, printre acestea se remarcă unul cu necroza totală a capsulelor suprarenale, explicabilă prin infecţiune gravă.

Gangrenă pulmonară. În gangrenă pulmonară avem în toate cazurile o atrofie a capsulei şi mai cu seamă o atrofie a grăsimii. Din 9 cazuri pe care le posedăm, numai în două există grăsime într-o cantitate mai mare în stratul trabecular; într-un caz există o necroză periferică, hialină, probabil tuberculoasă; în sfîrşit mai semnalăm două adrenalite: una hemoragică şi alta atrofică.

Tuberculoză. Sîntem surprinşi într-adevăr de leziunile, de multe ori grave şi întinse, ce se găsesc în capsulele suprarenale, atît în tuberculoza acută cît şi în cea cronică.

În *tuberculoza acută,* în toate 7 cazuri, s-a găsit o adrenalită; în 2 cazuri o tuberculoză miliară hialină, într-unul o tuberculoză sub forma unei necroze granuloase sau o coagulaţiune, într-unul tuberculii clasici cu substanţă cazeoasă şi focare embrionare cu celule gigante, iar într-un caz o adrenalită hipertrofică cu focare embrionare, dar fără caracter tuberculos. Semnalăm că aceste cazuri sînt bilaterale, căci e neîndoios că atare leziuni profunde trebuie să producă simptome, deşi acestea se confundă cu simptomele destul de grave ale tuberculozei acute cazeoase şi miliare.

În *tuberculoza cronică,* din care avem 16 cazuri, se găseşte de 5 ori o hipertrofie totală şi în 8 cazuri o fibroză a capsulei şi a stratului glomerular; într-unele cazuri există mai mult lipocrom, în cele mai multe o lipsă de lipocrom; relativ la starea şi distribuţia lipocromului, acesta se găseşte de cele mai multe ori numai în focare, ocupînd sau numai stratul glomerular, sau numai pe cel trabecular. Substanţa medulară este cîteodată îngroşată, altă dată distrusă, altă dată hiperemică. Este interesantă constatarea că în 6 cazuri existau focare de ţesut embrionar în diferite regiuni, fără a arăta însă caracterul tuberculozei. Este deci interesant că numai în cazurile de tuberculoze acute pure sau grefate pe tuberculoze cronice, existau leziuni grave.

Într-un caz de gangrenă a intestinului consecutivă unei hernii strangulate, erau nişte noduli hialini transparenţi, cît o alună, ocupînd toate straturile şi înconjuraţi cu foliculi de celule gigante, însă fără bacili; era deci foarte probabil o tuberculoză cronică hialină a capsulei.

Boale infecţioase acute. În aceste boale toate capsulele se resimt într-un mod foarte pronunţat.

Febra tifoidă. Printre 4 cazuri, în 3 am găsit o atrofie a capsulei, într-unul numai substanţa medulară era atrofiată, în celelalte două era atrofiat tot organul; în 3 cazuri se constată o lipsă de lipocrom;

numai într-un caz, unde moartea s-a produs în convalescenţă, a început în organe formarea unor focare de grăsime. Hiperemia nu lipseşte nici unuia din aceste cazuri ; într-unul există chiar hemoragii în substanţa medulară precum şi focare mici embrionare, şi într-un caz există o embolie cu streptococi.

Febra tifoidă este aşadar o boală cu o influenţă însemnată şi particulară asupra capsulei suprarenale.

În difterie. Am constatat în 3 cazuri o tumefacţiune prin ţesutul embrionar, cu necroză, cu hemoragii care într-un caz de difterie hemoragică erau aşa de pronunţate, că produceau o tumoare hemoragică bilaterală a capsulelor, întocmai cum se produce în difteria experimentală.

Flegmonul este reprezentat prin 3 cazuri. În cîteşi trele observăm un edem, hiperemie şi puţină grăsime ; într-un caz existau şi embolii de streptococi.

Pancreatita cronică. Singurul caz e important printr-o tromboză a venei centrale capsulare, cu fibroza întregii capsule.

Într-un caz de *purpură hemoragică* s-au găsit hemoragii şi mai cu seamă pigmentaţie în substanţa medulară — un pigment brun şi cristalin, probabil hematogen.

Peritonita acută. Posedăm 3 cazuri. În toate s-a găsit o substanţă hialină interstiţială şi într-un caz o tuberculoză hialină în focare mari.

Edem malign, un singur caz. Capsula era flască şi pigmentată, cu puţină fibroză a stratului glomerular.

Septicemie puerperală. În 2 cazuri se găsesc hemoragii mici, difuze, diseminate şi o diminuare a grăsimii.

Un caz de *congelaţie* arată un hematom într-o capsulă, necroză şi hemoragii în cealaltă, astfel încît celulele erau cu totul distruse, iar starea comatoasă, hipotensiunea, hipotermia şi moartea subită din acest caz, pot fi atribuite acestei distrucţiuni a capsulelor.

Pelagră. În 6 cazuri de moarte cu manie pelagroasă, capsulele erau mari, în două cazuri cu multă substanţă corticală şi cu multă grăsime ; în 4 cazuri cu mult pigment în stratul reticulat, în 4 cazuri cu mai puţină grăsime în focare, şi cu puţină substanţă medulară într-un caz cu scleroză.

Sifilis. În 6 cazuri de sifilis congenital, capsulele erau totdeauna hipertrofice, cu puţină grăsime, cu o invaziune embrionară interstiţială şi cu focare, adevărate sifilome. În aceste organe am găsit cel dintîi spirocheţii palizi. Şi la adulţi (3 cazuri) sifilisul terţiar a produs în 2 cazuri o scleroză difuză însemnată, cu diminuarea grăsimii și în 3 cazuri amiloid, mai cu seamă în stratul reticulat și trabecular.

Ciroza ficatului (atrofică). Cele 3 cazuri nu ne prezintă nimic particular, afară de o pigmentațiune mai pronunțată; într-un caz însă, putem constata o limitare a grăsimii în stratul trabecular cu distrucția celulelor acestui strat și cu aparițiunea de cristale în mijlocul lipocromului.

Ciroza hipertrofică. În 2 cazuri capsulele erau mult mărite, 8—10 g, mai cu seamă substanța corticală, cu multă grăsime și cristale, cu mici adenome galbene și substanță medulară hipertrofică, fără alte leziuni.

Tumori. Leziunile capsulelor suprarenale în multe tumori sînt foarte interesante. Am putut constata că aceste organe se resimt foarte mult mai cu seamă în urma tumorilor maligne. Mai mult se vede efectul tumorilor, cînd ele sînt abdominale și mai mult încă, se resimt capsulele în carcinomele primitive ale ficatului. Astfel din 10 cazuri, în 7 există o hipertrofie excesivă, care depășește 10 g, cu hipertrofia întregii capsule și mai cu seamă a substanței corticale. Afară de aceasta, în 3 cazuri au existat aci tumori, adică adenome, care contribuiau și mai mult la hipertrofia însemnată a organului (unele fiind cît o nucă). Însă în alte 2 cazuri, hipertrofia a devenit în adevăr neoplazică, adică trecînd peste 15 g, numai din cauza hipertrofiei enorme a substanței corticale și a nodulilor diseminați în această substanță. În trei cazuri, hipertrofia era augmentată mult prin hemoragii și mase hialine în raport cu aceste hemoragii.

Hipertrofia este deci mai cu seamă în substanța corticală, unde există cantități mari de lipocrom, de multe ori producîndu-se o cristalizare abundentă în interiorul celulelor cu grăsime. Într-un caz, afară de hipertrofie, erau și focare mai mari de necroză hialină, cu hiperemie și hemoragii, mai cu seamă în substanța corticală, înconjurate cu mase de grăsime.

Nu putem să nu admitem un raport al acestor hipertrofii și adenome, cu carcinomul. Sîntem dispuși a interpreta acest fapt, zicînd că probabil toxinele carcinomului provoacă o fabricațiune și o secrețiune abundentă de lecitină, desigur ca o reacțiune antitoxică împotriva toxinelor sau iritamentului canceros.

Sarcom. Într-un caz cu sarcom retroperitoneal am văzut hipertrofia însemnată a organului cu degenerescență hialină a stratului reticulat. Probabil că și acest caz poate fi interpretat ca și în cazurile cu carcinom, dar probabil că s-a format degenerescența hialină cu tromboza vaselor, tocmai în regiunea în care se producea resorbţia cea mai accentuată a grăsimii. Este posibil că tocmai această împiedicare a secreţiunii să fi dat naştere la acumularea de grăsime pe de o parte, şi pe de altă parte la agravarea boalei.

CONSIDERAŢIUNI ASUPRA CONSTATĂRILOR NOASTRE

Autorii s-au ocupat mai cu seamă de *boala lui Addison* în raport cu leziunile capsulelor suprarenale, discutînd dacă această boală e produsă într-adevăr de o distrucţie totală a capsulei, dacă e necesar pentru aceasta o distrugere a sistemului cromafin, dacă principalele simptome ale boalei sînt de natură nervoasă — anume simpatică — sau dacă trebuie să existe o leziune mixtă capsulară şi nervoasă, dacă leziunea medulară joacă în adevăr rolul principal în producerea boalei, sau dacă din contra, leziunile substanţei corticale au rolul principal în producerea boalei.

Am observat o serie de cazuri, în care capsulele suprarenale erau cu totul distruse prin necroze sau hemoragii, fără ca aceste leziuni să fi produs boala lui Addison.

Şi mai obscure sînt cazurile în care nu s-a găsit nici o leziune a capsulelor în acest complex de simptome. Toţi autorii constată că tuberculoza e cea mai frecventă cauză a boalei lui Addison, însă în aceste cazuri ar trebui neapărat să fie distruse ambele capsule; cu toate acestea sînt cazuri unde au mai fost păstrate părţi destul de întinse ale capsulei suprarenale.

În 2 cazuri de boala lui Addison, am găsit o distrucţie tuberculoasă totală foarte veche a ambelor capsule, însă fără să fi găsit bacili. În ambele cazuri tuberculoza cea mai veche era cea capsulară şi existau puţine focare tuberculoase în pulmoni, cu bacili semănînd cu ai tuberculozei păsărilor.

În genere, autorii nu-şi dau seama de frecvenţa extraordinară a tuberculozei suprarenale; chiar cei mai moderni, mai completi, ca Oppenheim şi Loeper afirmă că tuberculoza capsulelor suprarenale se găseşte rar în tuberculoza acută. Alţi autori, bunăoară Kaufmann zice de-a dreptul că nodulii miliari tuberculoşi sînt rari. Dacă nu aş fi constatat altceva decît frecvenţa extraordinar de mare a tuberculozei, chiar miliare, a capsulelor, comparativ cu afirmaţiunea tuturor autorilor, şi tot cred că aş fi făcut o lucrare utilă.

Într-adevăr, am găsit mai cu seamă două feluri de tuberculoză a capsulelor suprarenalei; o tuberculoză cronică, mai puţin frecventă, sub formă de noduli mai mari şi cu o distrucţiune remarcabilă a capsulelor — leziuni cu particularitatea că abia se însoţesc cu urme de tuberculoză în restul organismului — pe cînd în tuberculozele cronice pulmonare obişnuite, de regulă n-am găsit tuberculi în capsulele suprarenale. În tuberculoza miliară sau subacută, dar mai generalizată, în contrazicere cu toţi ceilalţi autori, am găsit nu numai că tuberculii sînt frecvenţi, dar în 6 din 7 cazuri de tuberculoză acută au existat ori tuberculi miliari ai capsulei, ori o hipertrofie extraordinară cu noduli tuberculoşi sau embrionari, adică o adrenalită tuberculoasă. Nu putem admite că aceste 6 cazuri să fi fost nişte excepţiuni, şi nu putem explica afirmaţiunea contrară a tuturor autorilor, decît prin aceea că nu se examinează capsulele mai de aproape şi în mod sistematic cu microscopul.

Considerînd că în *boala lui Addison* cazurile se examinează desigur mai de aproape şi găsind într-însele tuberculoza, autorii se mulţumesc cîteodată cu atît, şi declară că această tuberculoză a cauzat boala lui Addison; această frecvenţă extraordinară a tuberculozei suprarenale ne dă de gîndit şi face ca legătura între tuberculoza suprarenală şi boala lui Addison să fie oarecum suspectată.

De altfel sînt mulţi autori care au descris tuberculoze capsulare înaintate, distructive, fără boala lui Addison. Ne vom întreba însă, cum se prezintă alte simptome, reputate ca fiind de natură suprarenală, faţă de cele găsite de noi. Mai înainte de toate, am văzut că tocmai simptomele suprarenale şi chiar sindromul Sergent-Bernard se găseşte mai cu seamă atunci cînd capsulele sînt atinse de leziuni infecţioase; chiar hemoragiile capsulelor sînt de obicei de orgine infecţioasă sau toxică. Există însă multe infecţiuni, şi mai cu seamă otrăviri, caracterizate tocmai prin sindromul lui Sergent-Bernard; astfel, mai multe intoxicaţiuni cu ciuperci, cu carne, infecţiuni cu microbi din grupul paratifusului, sau chiar *coli,* sau infecţiuni cu microbi influenţînd asupra tubului digestiv, asupra inimii, pot da foarte uşor simptome cu dureri abdominale, vărsături, astenie, slăbire, hipotensiune, moarte subită etc., aşa încît tocmai în aceste infecţiuni e greu a distinge simptomele suprarenale. Este adevărat că am găsit chiar în aceste boale leziuni foarte pronunţate ale capsulelor suprarenale, inflamaţiuni, hemoragii, degenerări şi chiar necroze, aşa încît s-ar putea admite că în aceste infecţiuni, cel puţin o parte din simptome să fie datorite totuşi unei leziuni, suprarenale. Cu toate acestea, noi nu ne asociem la această idee, considerînd că sînt infecţiuni în care capsulele suprarenale sînt singurele alterate, fără ca să existe sindromul suprarenal; aşa în difterie, în mai multe cazuri de tuberculoză, în tromboze, în cazuri de febră tifoidă; pe de altă parte însă, am găsit în multe din aceste boale leziuni care explică mult mai simplu simptomele găsite, aşa: durerile abdominale se pot explica prin ulceraţiuni intestinale şi prin hemoragii: astenia se poate explica prin leziuni directe ale muşchilor şi nervilor, ficatului şi rinichilor, ea se mai poate explica şi prin febră. Hipotensiunea arterială se explică prin miocardite, atît de frecvente şi de grave în aceste boale.

Prin aceasta nu negăm realitatea acestui sindrom, dar considerăm ca precoce aruncarea oricăruia din aceste simptome pe seama capsulelor suprarenale. Putem chiar admite că în unele infecţiuni, care lucrează mai mult asupra capsulelor suprarenale, simptomele suprarenale să fie predominante — mai cu seamă la copii, unde capsula e relativ mai mare şi mai sensibilă — avînd un rol mai activ şi alterîndu-se mai uşor şi într-un mod mai limitat în urma infecţiunilor.

Într-un singur caz de miocardită cronică, pleurezie adezivă, bronşită cronică şi arterioscleroză cu adrenalită şi tromboza venei centrale, simptomele ne lasă să bănuim insuficienţa suprarenală; într-adevăr, moartea subită, hipotermia, dispneea, printe alte simptome, calchează sindromul suprarenal acut. Totuşi nu putem fi cu totul afirmativi, întrucît şi miocardita cronică poate provoca aceste simptome şi moartea subită.

Autorii atribuie anume pneumoniei o acţiune patogenă asupra capsulelor suprarenale; în cazurile noastre n-am găsit nici o leziune particulară a capsulelor.

În febra tifoidă, Loeper şi Ménétrier găsesc în mod regulat o adrenalită. În cercetările noastre n-am putut confirma această afirmaţiune. Am găsit însă altă leziune în 4 din cele 5 cazuri examinate, adică o lipsă aproape totală a lipocromului şi în teză generală o atrofie a capsulei; acelaşi lucru l-am găsit şi în alte infecţiuni acute şi profunde, în infecţiuni putride, în febra puerperală, în flegmoane, dar nici în aceste cazuri n-am găsit adrenalite.

Noi credem că această lipsă totală de grăsime trebuie să aibă importanţă mare în infecţiunile acute, căci lecitina e sigur antitoxică şi microbicidă. Dacă lecitina nu se mai produce, organismul se va găsi sigur fără apărare, sau cel puţin în inferioritate faţă de microbi sau de infecţie.

Dar pentru ce autorii vorbesc în aceste cazuri de adrenalite acute? Autorii germani, mai cu seamă Kaufmann afirmă că inflamaţiunea organului e o raritate, pe cînd Ménétrier, Loeper, Sergent, Bernard, Ettinger, Oppenheim, afirmă că adrenalitele acute s-ar găsi la cele mai multe boale infecţioase. După opiniunea noastră, ambele aceste păreri sînt greşite. Dacă autorii germani zic că e rară inflamaţia, aceasta provine neapărat dintr-un examen nesistematic şi necomplet; dacă însă autorii francezi vorbesc de adrenalite acute, frecvenţe în boalele generale infecţioase, greşesc de asemenea privind ca adrenalite orice hiperemie, orice degenerescenţă, atrofie sau necroză. În ce priveşte inflamaţia unui organ, trebuie neapărat să ţinem cont în prima linie de punctul de vedere anatomo-patologic. Dacă un organ în urma unei leziuni devine mai mic, mai flasc, atunci nu putem vorbi de o adrenalită acută; nici o tromboză sau hemoragie, nici chiar embolii microbiene, cum am găsit cîteodată în febra tifoidă sau în flegmon, nu constituiesc însă o inflamaţie; nici chiar leziunile difterice cu hipertrofie şi hemoragie nu pot fi privite întotdeauna ca inflamaţiuni. Leziunea difterică e esenţialmente o degenerescenţă cu hemoragie; numai atunci putem vorbi de o adevărată inflamaţiune dacă în acelaşi timp procesul vascular, exsudaţia, şi mai cu seamă diapedeza, e pronunţată. Vasăzică autorii francezi confundă o adrenalită acută cu hemoragii, hiperemii, degenerescenţe sau necroze. Cu toate acestea, adevăratele adrenalite acute sînt destul de frecvente, însă ele nu sînt legate de infecţiuni acute şi generalizate; sînt poate mai frecvente la anume infecţiuni, dar se găsesc şi ca leziuni independente sau ca urmări ale unor leziuni mai cronice.

Aşa spre exemplu, am găsit o adrenalită acută, difuză, cu hipertrofie enormă a capsulelor, cu hiperemie mare, cu focare embrionare în jurul vaselor şi chiar izolate, în tuberculoză acută, într-o nefrită cronică, într-o nefrită acută, într-o degenerare infecţioasă a rinichiului, într-un caz de arterioscleroză, în două cazuri de carcinom, în fine, într-altul de miocardită cronică.

Însă printre 13 cazuri de pneumonie — boala în care aceşti autori găsesc întotdeauna adrenalita — noi am găsit într-un singur caz o adrenalită acută. Reiese deci din această experienţă, că adrenalita acută nu e de fel legată de boale infecţioase acute, generalizate.

Altă chestiune se impune însă: dacă aceste adrenalite acute produc simptome. Regretăm că nu dispunem pentru toate aceste cazuri de observaţiuni mai amănunţite; singurul caz oarecum probant ar fi cel cu miocardita cronică şi moarte subită. Adrenalite uşoare, adică oarecare hipertrofii cu hiperemie, diapedeză şi degenerescenţe mai puţin însemnate sînt mai frecvente şi se întîlnesc la boale diferite, fără simptome suprarenale.

Adrenalitele cronice, adică scleroze, fibroze ale diferitelor straturi şi cu focare embrionare, perivasculare mai cu seamă, au fost semnalate de mai mulţi autori, asemenea în diferite boale.

În această privinţă experienţele noastre sînt de acord cu ale autorilor moderni.

În ce priveşte atrofia organului, am vorbit de o atrofie simplă în infecţiuni acute, dar există şi o atrofie cu scleroză, cum am găsit într-un caz de tromboză a arterei mezenterice.

Am găsit destul de frecvente leziuni ale capsulelor, care sînt abia semnalate de autori şi care cu toate acestea au o importanţă capitală. Loeper şi Oppenheim vorbesc în treacăt de focare de necroză, care în adevăr nu sînt rare în diferite leziuni. Putem adăuga că există şi o necroză care respectă straturile, nedescrisă pînă acum de autori. Astfel, am găsit o necroză cu dispariţiunea nucleilor numai a stratului trabecular, într-un caz de pneumonie. Într-un caz de pleurezie purulentă tuberculoasă, s-a găsit o necroză periferică hialină, care ocupă numai stratul glomerular.

În acest caz şi parenchimul şi ţesutul interstiţial au devenit hialine şi confluente, chiar şi vasele conţineau tromburi hialine, nu era însă nici o reacţiune în jurul acestor necroze care ar fi indicat o leziune tuberculoasă şi nici nu s-au găsit bacili tuberculoşi în aceste focare hialine. Într-un caz de sarcomatoză a ţesutului retroperitoneal, necroza hialină priveşte exclusiv stratul reticulat în totalitatea sa ; în acest caz, cele mai multe vase ale acestui strat erau umplute de dopuri de streptococi. Într-un caz de carcinom s-au găsit focare hialine în substanţa corticală, care semănau cu totul cu mici noduli atît de frecvenţi în tuberculoza acută ; acest fapt ne arată că nodulii hialini nu sînt neapărat întotdeauna de natură tuberculoasă. În aceste cazuri există şi substanţă conservată şi nici nu erau simptome suprarenale accentuate, aşa că nu ne putem pronunţa dacă atare necroze localizate sau în focare dau sau nu simptome.

Am văzut că una din leziunile cele mai importante şi destul de frecvente e *necroza totală,* care de asemenea nu este semnalată sau este abia cunoscută. Dacă frecvenţa acestor distrucţiuni ale capsulei ar fi fost mai bine cunoscută, desigur că s-ar fi găsit o obiecţiune mai mult în contra interpretării sindromului addisonian sau în teză generală a simptomelor suprarenale. Astfel, într-un caz de congelaţie, necroza totală este cauzată de o tromboză şi e însoţită de hemoragii şi de infiltraţiune leucocitară ulterioară; într-o pleurezie purulentă, capsula se găseşte într-o transformaţiune hialină aproape totală, mai cu seamă a ţesutului interstiţial, producînd hemoragii, pe cînd parenchimul e cu totul distrus, cu celule fără nuclei şi cu cantităţi mari de grăsime.

Dispunem de 3 cazuri de degenerare a rinichilor în urma unor infecţiuni putride sau septice, în care de asemenea a existat o degenerare sticloasă sau o necroză de coagulaţiune a întregului organ. În fine, într-un caz de carcinom al pancreasului cu tromboză şi într-un caz de tuberculoză cronică în care există amiloid, celulele de asemenea erau cu totul necrozate şi fără nuclei.

Mai cu seamă în cazuri de amiloid şi degenerescenţe generale hialine, celulele sînt de obicei distruse şi nu putem presupune o funcţionare normală a capsulelor; asemenea sînt şi cazuri de scleroză înaintată, în care celulele sînt aproape cu totul distruse şi cu toate acestea, viaţa a fost compatibilă mai mult timp în acest fel de distrucţiune capsulară, şi chiar fără simptome capsulare.

Am putea admite şi aici presupunerea lui Sergent şi Bernard, că în anumite cazuri capsulele s-ar găsi la limita posibilităţii de a funcţiona şi că numai o mică tulburare, infecţie sau surmenaj, ajung ca aceste capsule să devină deodată insuficiente.

Credem că este interesant să insistăm şi noi asupra examenului unui număr mai mare de cazuri de arterioscleroză şi aterom.

Printre 28 cazuri de arterioscleroză foarte pronunţate, nu s-a găsit nici o leziune particulară, nici o hipertrofie. Capsulele erau într-o stare foarte diferită; într-un caz exista o iritaţiune a capsulei, într-altul o adrenalită pronunţată, într-altul o fibroză, într-altul un adenom, aşa încît considerînd frecvenţa acestor leziuni în diferite boale, nu putem atribui arteriosclerozei nici o leziune suprarenală particulară.

Terminăm această trecere în revistă generală, atrăgînd încă o dată atenţia asupra faptului, că în cazuri de carcinom — mai cu seamă ale organelor splanhnice — există aproape întotdeauna o hipertrofie extraordinară a capsulelor şi în mai multe cazuri, adică în 3 din 10, existau adevărate adenome; hipertrofia era de obicei funcţională, într-un caz era produsă de hemoragii şi tromboze hialine vasculare; numai într-un singur caz capsula era normală şi într-un caz mică şi sclerozată.

SIMPTOMELE ÎMBOLNĂVIRII CAPSULELOR SUPRARENALE

Am văzut semnele insuficienţei suprarenale experimentale. Oare boalele capsulelor produc aceleaşi simptome ? Pînă acum cîţiva ani, numai o singură boală, destul de rară, *boala lui Addison*, căreia ii corespund simptomele de astenie musculară, pielea şi mucoasele negre, tulburări gastrointestinale, dureri abdominale, hipotensiune arterială şi anemie, a fost privită ca provenind din distrucţiunea capsulelor.

Sub numele de forme fruste, de forme anormale ale boalei lui Addison, de accidente acute apărînd în cursul acestei boale, s-au descris de diferiţi autori stări patologice foarte diferite de sindromul Addison.

Sergent şi Bernard, reunind un număr oarecare de asemenea fapte, propun cei dintîi crearea unui sindrom neaddisonian, care s-ar suprapune celui produs experimental prin distrucţiunea capsulară.

Majoritatea autorilor contemporani, considerînd că numai unele dintre semnele boalei lui Addison sînt în raport cu oprirea funcţiunilor renale, stabilesc deci un sindrom clinic particular, deosebit de boala lui Addison.

Acest sindrom se poate prezenta sub 3 forme :

a) forma fulgerătoare (moarte subită)
b) forma acută (autointoxicaţie repede)
c) forma subacută (autointoxicaţie lentă).

Formele acute ale acestei boale sînt caracterizate prin dureri abdominale şi lombare, anorexie, vărsături, diaree profuză şi prostraţie cu hipotermie, micşorarea pulsului şi tendinţă de colaps, sau agitaţiuni cu delir şi febră ; boala nu durează mai mult de 3—6 zile şi sfîrşeşte mai totdeauna cu moartea subită. În cazurile subacute, sindromul lui Sergent-Bernard corespunde formelor fruste fără piele neagră ale boalei lui Addison, simptomele (astenia, durerile şi tulburările gastrointestinale) evoluînd repede şi sfîrşind prin moarte, în cîteva săptămîni.

Şi pînă acum am putut distinge 2 sindrome în insuficienţa capsulară : unul, legat de pierderea forţei musculare şi a funcţiunii antitoxice, corespunzător probabil leziunilor corticale şi celălalt, în pierderea funcţiunii angiotonice, corespunzător, se vede, leziunilor medulare.

Hipotensiunea constatîndu-se printre semnele de insuficiență suprarenală, unii autori susțin că o stare inversă de suprafuncționare, ar putea conduce la un rezultat invers, la hipertensiune. Aceasta, jucînd un rol important în patologia ateromului, artritelor și unor boale de rinichi iar injecțiunea cu adrenalină producînd hipertensiune arterială și chiar anevrism, în fine găsindu-se de unii autori în arterioscleroze și în anume nefrite cu tensiunea arterială mărită, o hipertrofie a capsulelor, acești autori au presupus că o hiperfuncțiune a capsulelor ar produce arterioscleroza.

Însă, constatîndu-se că și alte substanțe determinînd din contra, o hipotensiune, pot produce ateromatoza, și găsindu-se de mai mulți autori, precum și de mine, că în multe cazuri de arterioscleroză și de nefrită, capsulele nu sînt mărite, de multe ori chiar atrofice, putem zice că leziunile care s-ar produce prin mărirea capsulelor nu sînt de fel bine stabilite.

Toate aceste constatări trebuiesc bine revăzute pe baza cercetărilor noastre care arată că capsulele suprarenale se pot îmbolnăvi în totalitate de cele mai diferite leziuni, că cea mai mare parte a capsulelor, toată substanța corticală sau medulară, sau ambele substanțe, pot fi distruse sau hipertrofice, fără a da simptome suprarenale.

Aceste fapte ne impun cea mai mare rezervă în diagnosticul mai cu seamă al insuficienței sau al hiperfuncțiunii suprarenale.

REZUMAT

1) Examinînd o serie de 100 de cadavre umane cu diferite leziuni patologice, în comparație cu un număr mare de organe de la indivizi sucombați în urma accidentelor, precum și un număr mare de animale cu boale experimentale sau fără boale, și a căror necropsie a fost făcută cu îngrijire, găsim că alterațiunile capsulelor suprarenale sînt mult mai frecvente decît presupun [alți] autori.

2) Semnalăm ca fapte noi, în ce privește starea normală a capsulelor, dispozițiunea particulară a grăsimii după straturi sau în focare izolate, apoi trecerea pigmentului din stratul reticulat, în grăsimea colorată.

3) Prin colorație cu Scharlach-hematoxilină se pot foarte bine aprecia leziunile în ce privește grăsimea ; se poate constata îndeosebi că grăsimea e înmulțită, mai cu seamă în hipertrofia organelor în anume carcinome sau în hipertrofia altor organe și că, din contră, lipsește de

STAMPA I

Fig. 1. — Straturile capsulei suprarenale normale; *c*, capsula fibroasă; *g*, stratul glomerular; *f*, stratul trabecular; *r*, stratul reticulat; *m*, substanța medulară; *v*, vena centrală; *fm*, fibră musculară.

Fig. 2. — *c*, capsula fibroasă îngroșată; *g*, fibroza stratului glomerular; *r*, stratul reticulat îngroșat prin puțină scleroză; *m*, substanță medulară.

Fig. 3. — Hiperadipoza stratului trabecular și scleroza stratului reticulat; *c*, capsula fibroasă; *g*, stratul glomerular; *f*, stratul trabecular hiperadipos; *x*, stratul reticulat cu țesutul interstițial scleros.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

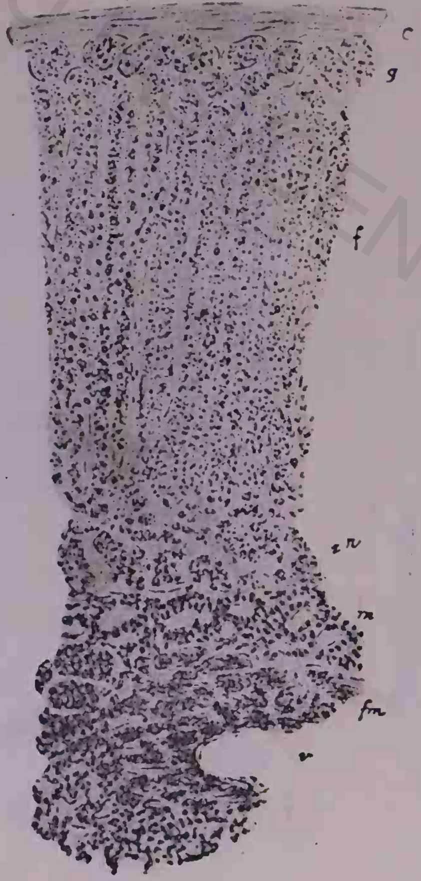


Fig. 1

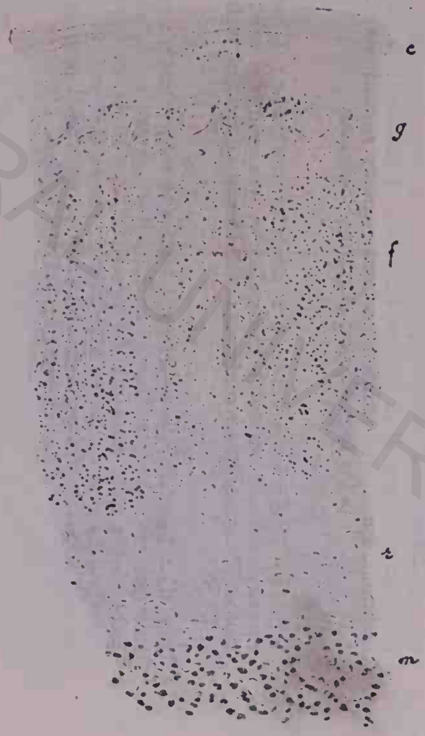


Fig. 2

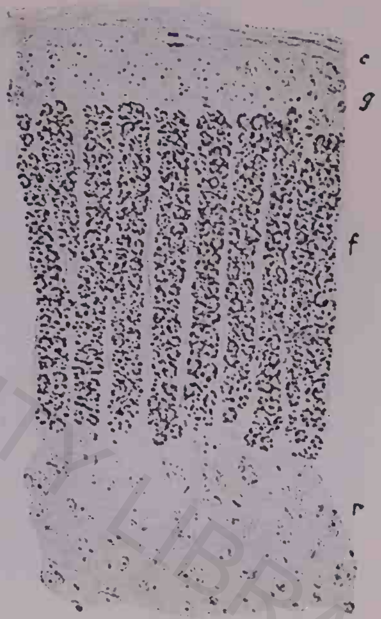


Fig. 3

STAMPA II

Fig. 4. — Lipocrom nodular; *c*, capsula; *g*, stratul glomerular; *nf*. noduli hiperadipoşi şi în interiorul stratului trabecular; *fe*. stare embrionară a stratului trabecular fundamental; *r*, strat reticulat puţin îngroşat; *m*, substanţa medulară.

Fig. 5. — Degenerarea insulară a stratului trabecular; *f*, părţi nemodificate ale stratului trabecular; *v*, vas sanguin mic; *a*, trabeculi degeneraţi cu confluenţa celulelor şi cu nucleul distrus.

Fig. 6. — Începutul degenerescenţei hialine în tuberculoză; *c*, capsula fibroasă; *v*, vas mic sanguin; *h*, puţină infiltraţie hialină în jurul vasului; *dh*, glomeruli degeneraţi în mod hialin, cu degenerarea celulelor şi cu hialin intercelular; *cs*, un glomerul în care se văd încă celulele, parenchimului, palide, cu nucleii impregnaţi şi înconjuraţi cu substanţă hialină.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

STAMPA II

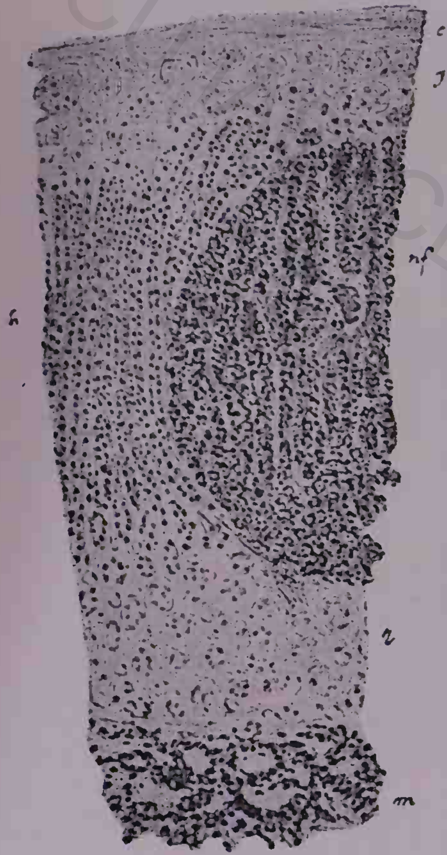
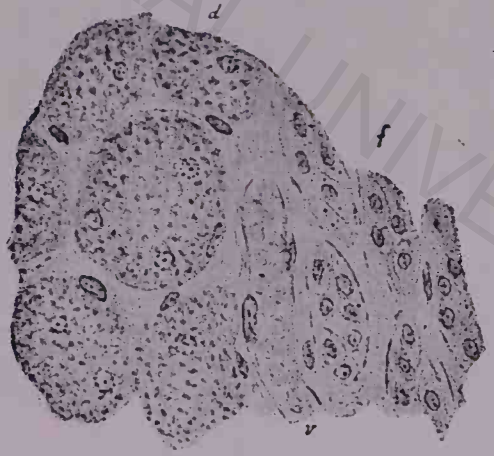


Fig. 4



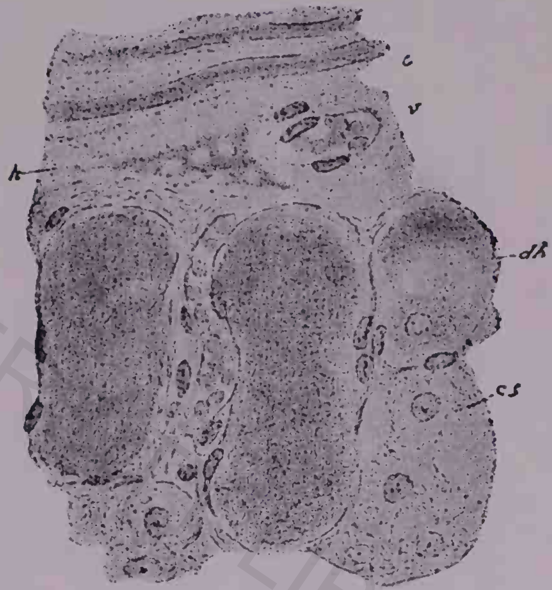


Fig. 6

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

obicei în cazuri de atrofie, de infecţiuni grave, septice, putride şi mai cu seamă în febra tifoidă.

4) În arterioscleroză şi pneumonie nu s-au găsit anume leziuni capsulare descrise de autori, ci o stare foarte variată a acestor organe.

5) Boalele infecţioase, care după cercetările mele au o tendinţă pronunţată de a se localiza pe capsulele suprarenale, sînt : sifilisul, mai cu seamă cel congenital ; tuberculoza acută şi anume forme de tuberculoză cronică, difteria şi anume infecţiuni hemoragice.

6) În carcinome ale organelor splanhnice, capsulele suprarenale au fost găsite aproape totdeauna foarte hipertrofice, în trei cazuri au existat chiar adenome ale capsulelor. Acest fapt, nesemnalat pînă acum, poate fi interpretat, cu multă probabilitate, ca expresiunea unei funcţiuni antitoxice exagerate.

7) În tuberculoza acută şi diseminată, autorii afirmă că numai arareori capsulele suprarenale prezintă tuberculi, pe cînd în toate 6 cazuri ce ne aparţin, aceste organe au prezentat leziuni grave, anume şi tuberculi miliari.

8) Capsulele suprarenale prezintă modificări particulare. Mai cu seamă degenerescenţa hialină e frecventă în tuberculoze şi în stări de scleroze sau degenerescenţe cronice. Şi această degenerescenţă are tendinţa de a se localiza în anume straturi. De asemenea frecventă este o tumefacţiune albuminoasă cu necroza celulelor parenchimatoase, necroza sticloasă şi în genere necrozele locale sau generale. Mai trebuie semnalată hiperadipoza localizată sau generală, cu formare de cristale abundente, mai cu seamă în cazurile în care putem presupune o stagnaţiune de grăsime.

9) Ca leziuni interstiţiale, trebuie semnalată frecvenţa focarelor embrionare sau a unei adrenalite acute difuze, frecvenţa fibrozei şi sclerozei localizate în diferite straturi sau generală, apoi leziuni vasculare, tromboze, hemoragii, angiome.

10) Mai cu seamă frecvenţa şi localizarea acestor leziuni în cazuri unde nu există semne suprarenale trebuie semnalată, căci de multe ori se descriu din greşeală atare modificări ca leziuni grave suprarenale şi care se pun în legătură cu anume procese patologice. Numai într-un singur caz de distrucţiune hemoragică infecţioasă a capsulelor, am găsit mai multe simptome din cele mai importante care pot fi atribuite unei insuficienţe acute suprarenale ; nu mă îndoiesc însă că în multe boli infecţioase o parte din simptome sînt produse sau agravate prin leziuni grave ale capsulelor suprarenale.

CERCETĂRI ASUPRA GENEZEI UNOR BOALE DE RINICHI

Să-mi fie permis a expune academiei cercetările și experiențele mele în ce privește geneza și leziunile unor boale de rinichi, avînd importanța lor în patologia și chiar în terapeutica renală, explicînd originea și esența unor boale renale, care pînă la aceste cercetări erau cu totul obscure.

Primele mele cercetări asupra rinichilor le-am publicat în anul 1880, cînd am constatat pentru prima oară că există boale infecțioase ale rinichilor, la care microbii care produc boala se elimină prin urină; am arătat în același timp, că în acest caz, aceiași microbi se găsesc și în rinichi și că leziunile rinichilor sînt chiar produse de acești microbi. Am arătat că sînt microbi care circulînd în sînge, se localizează cu preferință în rinichi și care din vase și din glomeruli ajung în tubii uriniferi, producînd leziuni particulare ale vaselor și ale parenchimului renal.

Am descris ca atare microbi, stafilococii, streptococii, proteii și alți microbi speciali.

În anul 1883 am arătat [1]) că, în adevăr, multe boale ale rinichilor ale căror cauze erau necunoscute sînt datorite infecțiunilor și am determinat mai mulți microbi producînd nefrite. Am arătat apoi că sînt și multe boale cronice ale rinichilor, care nu sînt decît consecințele acestor infecțiuni renale și la care nu se mai găsesc microbii care au determinat nefrita. Asemenea am constatat că în boalele infecțioase, nu numai prezența microbilor în rinichi, dar și prezența și trecerea toxinelor microbiene produc nefrite.

---

[1]) Babeș, Orvoși hétilap, 1883; Babeș-Cornil, Journal d'anatomie, dec. 1883 (N. A.).

Tot în anul 1883[1]) am aflat că și bacilul tuberculozei se localizează în rinichi, mai cu seamă în glomeruli, și că trece în urină, astfel încît prin examenul urinei putem constata acest bacil și putem face astfel diagnosticul unei leziuni tuberculoase în sistemul urogenital, ceea ce înaintea acestei descoperiri era de multe ori imposibil.

Am constatat în același timp că la tineri, de multe ori o blenoragie poate să deștepte o tuberculoză latentă a acestui sistem, care altfel nu s-ar fi manifestat. Astfel tinerii care se infectează, pe lîngă blenoragie, pot căpăta și tuberculoză manifestă.

În anul 1889 am publicat un studiu amănunțit asupra rinichiului în scarlatină[2]). În această boală importantă a copiilor, de multe ori cîteva săptămîni după încetarea eritemului și a febrei, se dezvoltă edeme, apare albumina în urină și mai cu seamă în țară la noi, foarte mulți copii mor de nefrită scarlatinoasă.

Nu se știa de unde vine această nefrită, pînă ce nu am lămurit etiologia boalei. Am constatat anume de mult (1879), că microbul necunoscut al scarlatinei se însoțește cu unii microbi în lanțuri, streptococi, care contribuie la producerea amigdalitelor, anghinei scarlatinoase, bronșitei, bronhopneumoniei, ce însoțesc sau complică de multe ori scarlatina. Chiar după vindecare, acești streptococi rămîn deseori îndărăt, în interiorul glanglionilor limfatici din jurul bronhiilor sau în alte părți ascunse ale organismului. Aici streptococul distruge încetul cu încetul acești ganglioni, produce puroi, iar produsele toxice și microbii trec în căile limfatice și sanguine, și se elimină prin rinichi. Însă trecerea prin rinichi a acestor produse are un efect vătămător asupra lor ; am găsit în adevăr, în nefritele scarlatinoase, o iritațiune însemnată în jurul vaselor, o degenerare a parenchimului și niște producțiuni hialine particulare, care astupă vasele glomerulilor. Aproape în toate cazurile am găsit și streptococi în rinichi. Astfel se explică deci, pentru ce în urma scarlatinei, bolnavii par a fi vindecați și că numai după cîteva săptămîni apare nefrita. Se explică și faptul că o răceală sau o alimentațiune iritantă, predispunînd rinichii pentru îmbolnăvire, face să se nască această nefrită, pe cînd o temperatură egală, statul bolnavilor la pat și o alimentațiune cu lapte, care nu irită rinichii și favorizează din contra eliminarea substanțelor toxice, împiedică dezvoltarea acestei nefrite.

Am constatat mai departe că nu există numai o formă particulară de nefrită în scarlatină (glomerulonefrita lui Klebs), ci că după scarlatină se pot dezvolta aproape toate formele de nefrită, astfel încît diferite feluri de nefrite acute sau chiar foarte cronice pot fi de origine scarlatinoasă [1]).

---

[1]) Babeș, Société anatomique, ianuarie 1883, iunie 1883 (N. A.).

[2]) Babeș, *Bacteriol. Unters. üb. sept. Proz. d. Kindersalters*, Veit & Comp., Lipsca, 1889 (N. A.).

Am arătat anume că multe nefrite la adulţi îşi au originea de la aceste nefrite scarlatinoase, care vindecîndu-se, creează un teren slab şi predispus pentru îmbolnăviri ulterioare ale rinichilor.

Însă cu aceste cercetări nu s-a explicat destul originea tuturor nefritelor. S-a stabilit de mult, că cele mai multe nefrite, *boala lui Bright*, se dezvoltă în mod insidios, avînd apoi un mers mai repede sau mai lent. De multe ori pacienţii n-au avut niciodată scarlatină. Cu toate acestea, am constatat că cei mai mulţi nefritici au avut în antecedentele lor boale infecţioase, scarlatină, febră tifoidă, sarcină şi lehuzie cu complicaţiuni febrile, sau alte boale febrile aşa-zise gastrice. În multe atare nefrite, mai cu seamă în cele acute, am găsit în diferite puncte ale organismului focare de inflamaţie, bronşite, gastrite, gastroenterite, ulceraţiuni cronice, şi în aceste cazuri am putut cultiva din rinichi aceiaşi microbi care s-au găsit în aceste focare de infecţiune. Am putut deci să-mi exprim încă în anul 1884 convicţiunea, că cele mai multe nefrite se dezvoltă întocmai ca şi nefrita scarlatinoasă din focare infecţioase, de multe ori latente sau ascunse, alimentaţiune iritantă, care slăbeşte rinichii şi-i pune în imposibilitate de a rezista microbilor sau toxinelor şi de a-i elimina destul de repede. În alte cazuri, alimentaţia şi anume schimburi chimice viţioase, în urma cărora se precipită săruri urice sau oxalice în rinichi, aşa numita diateză urică sau oxalică, in fine iritaţiuni toxice ale rinichiului prin săruri de plumb, de mercur, prin alcool, fosfor etc., vor produce asemenea modificări grave ale rinichilor, care singure vor determina o nefrită, sau care vor crea un teren favorabil acţiunii microbilor şi toxinelor.

Una din cauzele frecvente ale îmbolnăvirii cronice a rinichilor este arterioscleroza, care de multe ori este chiar localizată în rinichi. Cauzele acestei localizări sînt puţin cunoscute. După cercetările mele, această localizare este în anume cazuri, secundară.

Autorii francezi au presupus că o strîmtoare congenitală a arterelor ar putea da naştere la arterioscleroza renală. Într-adevăr, arterioscleroza este în multe cazuri consecinţa unei presiuni arteriale mărite, precum s-a documentat aceasta prin experienţe la animale, la care s-au introdus substanţe ce măresc presiunea arterială, precum este adrenalina.

---

[1]) Babeş, *Nefrita scarlatinoasă*, Analele Inst. de Bacteriologie, II, 1890 (N. A.).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tot sîngele trebuind să treacă prin rinichi pentru a fi curăţit de substanţele uzate, dacă arterele renale sînt insuficiente, ele vor fi sub o presiune mai mare şi se vor îmbolnăvi de arterioscleroză. Însă astfel nu se poate explica majoritatea cazurilor de arterioscleroză renală.

Într-adevăr, există multe cazuri, unde arterele sînt bine dezvoltate, unde însă rinichiul este îmbolnăvit din cauza iritaţiunilor cronice, distrugîndu-se o cantitate de glomeruli, adică de aparate de filtraţiune a sîngelui din rinichi.

În acest caz, arterele care nu pot vărsa sîngele lor în filtrele glomerulare se găsesc sub o presiune prea mare şi se vor scleroza.

În fine sînt alte cazuri, a căror origine, dintr-o *hipoplazie congenitală,* am stabilit-o printr-un examen amănunţit al leziunilor.

O mare parte din rinichii bolnavi prezintă anume particularităţi, indicînd o dezvoltare insuficientă de la naştere [1]). Aceşti rinichi rămîn prea mici, sînt mai mici decît în orice altă boală a rinichilor ; pe cînd în boala lui Bright ambii rinichi sînt egali, aici un rinichi e întotdeauna mult mai mare decît celălalt. Pe lîngă aceasta, au prea puţine tuburi şi glomeruli, astfel încît nu funcţionează decît cu anevoie, se găsesc la limita suficienţei. Într-adevăr, s-a arătat prin experienţe că un animal poate să trăiască cu un singur rinichi şi chiar cu ceva mai puţin, însă amîndoi rinichii hipoplastici nu numai că sînt mai mici decît un singur rinichi normal, dar conţin mult mai puţin parenchim decît un rinichi normal. Din această cauză, cel mai mic iritament sau cea mai mică piedică care nu ar avea nici o influenţă asupra rinichiului normal, se va resimţi asupra acestor rinichi hipoplastici, producînd o reţinere în organism a substanţelor toxice din sînge care ar trebui eliminate prin urină, adică dînd naştere la uremie.

Am dovedit că aceşti rinichi hipoplastici nu s-au dezvoltat destul, au rămas în stare fetală sau embrionară, fiind situaţi de obicei mai jos decît rinichii normali, avînd ureter mai subţire şi lobulaţiunea fetală pronunţată, cu lipsa buzelor anterioare. Au un număr mai mic de piramide, glomerulii avînd un caracter embrionar şi tubii avînd tendinţe la o dezvoltare atipică. În acelaşi timp arterele sînt scleroase, devenind de un calibru insuficient Aici neapărat arterioscleroza se explică prin insuficienţa renală şi nu insuficienţa renală din arterioscleroză, căci insuficienţa renală este aici congenitală, pe cînd calibrul arterelor era suficient la început.

Pe cînd arterioscleroza primitivă a rinichilor se produce la oameni în vîrstă, această hipogeneză renală cu arterioscleroză secundară este mai mult o boală a adolescenţei şi mersul boalei este caracteristic. Copiii sau tinerii, sănătoşi în aparenţă, mor în mod subit de o apoplexie cerebrală, sau de un edem al pulmonilor, sau se îmbolnăvesc şi mor repede de alte forme foarte acute de uremie. Altădată, observăm la atare persoane o pneumonie limitată sau altă boală infecţioasă uşoară. Deodată însă, apar la aceşti indivizi purtători de rinichi hipoplastici, semnele unei uremii de care mor repede.

---

[1]) Babeş, *La nephrite hypogénétique,* Semaine Médicale, 8 feb., 1905 (N. A.).

Acestea sînt formele clasice ale hipoplaziei renale; mă întreb însă dacă şi alte forme de nefrite, mai puţin acute, nu se pot explica printr-o hipoplazie mai puţin aparentă. Se observă anume, că mulţi indivizi fiind expuşi la aceeaşi cauză de boală, numai unii se îmbolnăvesc de rinichi. La aceşti indivizi, rinichii sînt neapărat predispuşi pentru boală. Unii vor fi avut mai înainte o boală de rinchi sau de vezică urinară, sau o strictură uretrală, sau au suferit de infecţiuni care pun rinichii într-o stare de rezistenţă diminuată; rămîn însă îmbolnăviri pentru care nici una din aceste cauze nu poate fi dovedită. Aceste persoane au probabil rinichi hipoplastici, mai mult sau mai puţin pronunţaţi. Într-adevăr, examinînd atare rinichi, am putut de multe ori descoperi vestigiile unor stări fetale sau unei insuficienţe.

Într-o altă ordine de idei sînt chibzuite alte cercetări ale mele, avînd de scop a arăta *specificitatea şi reacţiunile particulare ale ţesutului renal*. Am găsit anume, că rinichiul conţine ţesuturi de diferită valoare patologică şi de o diferită sensibilitate faţă de influenţele vătămătoare. Substanţa corticală este mai mult influenţată prin iritaţiuni arteriale, pe cînd piramidele sînt sub influenţă venoasă; sînt anume microbi care se localizează şi produc o boală a substanţei corticale şi alţii care produc leziuni ale substanţei medulare; astfel, am descris *nefrite piramidale* produse prin micorbi, anume prin streptococi hemoragici, şi Levaditi a descris atare leziuni medulare produse de anume substanţe toxice.

Aceste cercetări arată deci o sensibilitate specifică a ţesutului cortical şi a celui medular.

Într-o lucrare publicată de mine împreună cu d-na dr. Densuşeanu-Puşcariu[1]), am arătat mecanismul intim al genezei nefritelor medulare, producîndu-se substanţe hialine particulare, degenerarea vaselor şi hemoragii în substanţa medulară, sub influenţa a anumiţi microbi.

---

[1]) Babeş-Densuşeanu, *Néphrite hématogène des pyramides*, Arch. de Méd. expér., 1902, nr. 2 (N. A.).

Rinichiul prezintă în aceste cazuri o înfățișare particulară, leziunea piramidelor fiind de un aspect slăninos și o paliditate care contrastează cu hiperemia substanței corticale. Aceste nefrite sînt din cele mai acute și devin în curînd mortale.

Studiind mai de aproape leziunile fine ale rinichilor în diferite nefrite, profitînd de metode noi de investigațiune, am stabilit în timpul din urmă o serie de fapte necunoscute pînă acum și care au importanța lor practică.

Anume, colorațiunea cu Scharlach și hematoxilină a pieselor proaspete ne-a dat rezultate surprinzătoare.

Încă înaintea cercetărilor noastre s-a constatat că părerea anterioară, după care prezența grăsimii în rinichi ar însemna întotdeauna o îmbolnăvire gravă a rinichilor, este greșită și că în rinichii normali chiar anume părți, așa ansele lui Henle, conțin de multe ori puțină grăsime.

Cercetările mele au mers însă mai departe, arătînd *unde și în ce împrejurări se găsește grăsime în rinichi*, ce însemnează și care este însemnătatea grăsimii în diferitele părți ale rinichilor. În expunerea acestor rezultate am fost ajutat de elevul meu dl. D. I. Iarca.

În cele mai multe tratate clasice de anatomie patologică și în toate lucrările cunoscute franceze și germane, se menționează că prezența grăsimii în țesutul rinichiului, fie în parenchimul său, fie în țesutul său interstițial, e considerată ca o leziune gravă. Din cercetările noastre rezultă tocmai contrariul. Printre 60 observațiuni, în 52 de cazuri, adică peste 85%, am găsit grăsime în rinichi. Observațiunile noastre cuprind rinichi de toate categoriile, nefrite parenchimatoase, nefrite interstițiale acute și cronice, nefrite mixte, rinichi mai alterați sau foarte puțin bolnavi sau chiar normali; aproape în toate am găsit grăsime. De remarcat e faptul că n-am găsit de loc grăsime în rinichi cu totul sănătoși. Din 60 de cazuri am 5 observațiuni unde rinichii nu prezentau nici o leziune microscopică sau macroscopică și în nici unul din aceste cazuri n-am găsit vreo urmă de grăsime, asemenea la oameni tineri morți prin accidente și la animale tinere și cu totul sănătoase, n-am găsit grăsime, pe cînd la animale mai bătrîne, mai cu seamă la cîini, la păsări îngrășate nu prea tinere, precum și la animale moarte de boale infecțioase am găsit de multe ori grăsime. Prin urmare, am putea afirma că atunci cînd într-un rinichi este grăsime, acel rinichi nu e perfect sănătos și dacă nu are grăsime, atunci în 90% din cazuri nu e bolnav, căci am găsit și 3 cazuri de rinichi bolnavi, unde nu era grăsime de loc. De multe ori e destul ca să fie o leziune cît de neînsemnată în rinichi, ca să găsim şi grăsime în acest organ.

Hemoragii şi grăsime. În locurile unde dintr-o cauză oarecare este hemoragie, se vede grăsime în mijlocul focarelor hemoragice. Aici s-au adunat multe leucocite în urma hemoragiei, s-a născut ţesut embrionar, şi pe unde am găsit ţesut embrionar, am găsit şi grăsime; e probabil că grăsimea a fost adusă în aceste locuri prin căile limfatice, apoi înglobată în leucocite. Ţesutul embrionar, în mijlocul căruia mai ales era grăsime, era format în aceste cazuri mai mult din mononucleare mici şi mari, puţine polinucleare şi foarte rare fibroblaste.

Necroză şi grăsime. În cazurile unde am găsit necroză, în focarul de necroză nu s-a găsit niciodată nici o picătură de grăsime.

La periferia focarelor de necroză din contra, se găseşte de regulă multă grăsime. Aşa, într-o observaţie, se vede că unde este necroză nu e grăsime, dar la periferie, epiteliul tubilor conţine multă grăsime.

Se pare că ar exista un antagonism între necroză şi grăsime. Grăsimea este rezultatul unei deranjări însemnate a ţesutului renal, mai cu seamă a protoplasmei, dar această deranjare trebuie să fie un proces vital.

Dacă o parte din ţesutul renal e deodată necrozată, atunci nu se produc condiţiunile necesare pentru apariţiunea grăsimii. Am putea aşadar zice că grăsimea în rinichi însemnează o îmbolnăvire, dar nu moartea ţesutului renal. Ţesutul necrozat, care se află în mijlocul unui ţesut sănătos, lucrează ca un corp străin, irită ţesutul dimprejur, produce inflamaţiune, infiltraţiune embrionară şi apoi scleroza.

În acest ţesut inflamat, embrionar sau sclerozat, se găseşte grăsime ori din protoplasma celulară ori venind din afară, fiind expresiunea ori a unei leziuni vitale ori a unei nutriţiuni abundente, grăsimea necesară pentru repararea pierderilor de substanţă. O formă particulară reprezintă infarctul hemoragic cu necroza ţesutului şi cu vasele foarte dilatate şi pline de leucocite, conţinînd cantităţi mari de grăsime, pe cînd ţesutul mort nu are grăsime. Aici neapărat că leucocitele au înglobat grăsimea, probabil transformînd astfel oarecare substanţe din focarul necrozat.

Grăsime în lumenul vaselor. Un fapt foarte important şi nemenţionat pînă acum de alţi autori, este prezenţa grăsimii în lumenul vaselor sanguine de calibru mare sau mic. Trebuie să distingem 2 forme: 1) embolii grăsoane, 2) grăsime provenind din hialin, adică lumenul vaselor sanguine fiind obstruat cu dopuri hialine, care în parte erau transformate în grăsime. Josue şi Alexandrescu, în lucrarea lor asupra arteriosclerozei renale, vorbesc de grăsimea care se află în peretele vaselor sanguine ale rinichilor, dar prezenţa grăsimii în lumenul vaselor nu e menţionată nicăieri. Se pare că această leziune, astuparea vaselor cu dopuri grăsoase, are o importanţă mare: aşa, în unele locuri, se vede cum vasul sanguin aferent şi eferent al unui glomerul e complet obstruat de un dop de grăsime provenită din hialin. Se înţelege că acel glomerul, deşi nu prezintă altă leziune, e cu desăvîrşire compromis din punct de vedere funcţional, căci glomerulul este una din piesele cele mai importante ale filtrului renal. Dar nu numai vasele mici sînt uneori astupate cu dopuri de grăsime, dar chiar vasele mai mari, de calibru mijlociu, prezintă această leziune. De multe ori grupe de vase sau artere cu ramificaţiunile lor, sînt astupate... De remarcat e faptul că în cazurile cînd găsim grăsime din hialin în lumenul vaselor, nu se găseşte totdeauna şi halin sau grăsime în peretele vaselor. În atare cazuri nu se poate explica prezenţa hialinului şi grăsimii (din hialin) prin aceea că acestea ar fi trecut din peretele vasului în lumen, ci trebuie presupus că în aceste vase se formează tromburi hialine care apoi devin grăsoase.

Am zis că se găsesc picături de grăsime şi în lumenul unor vase mai mari, mai cu seamă în arterioscleroza generalizată, mai puţin în cea renală; se înţelege că această leziune are importanţa sa, căci se ştie că vasele renale sînt terminale, adică n-au anastomoze, prin urmare tot ţesutul renal care primea sînge de la vasul astupat prin grăsime este compromis. Din fericire, această leziune e mai rară, n-am găsit din 60 de cazuri decît de vreo 5 ori şi atunci erau numai puţine vase în cîmpul microscopic, al căror lumen era obstruat cu grăsime. De obicei arterele care conţin în lumen grăsime au intima îngroşată sau conţin incluziuni de grăsime şi hialin, în peretele lor.

Grăsime interstiţială. În mijlocul ţesutului interstiţial conjunctiv, mai ales în piramide, se găseşte adeseori grăsime în apropierea sau chiar la nivelul unor leziuni mai mult sau mai puţin importante. Aşa uneori ţesutul interstiţial e omogen edemaţiat, îngroşat, metacromatic şi conţine grăsime. Alteori, de-a lungul vaselor sanguine, în afara acestora, se vede ţesut hialin în parte sau în totalitate transformat în grăsime. Uneori, în ţesutul interstiţial neîngroşat, se văd nişte celule particulare lungăreţe (care probabil sînt destinate a deveni celule conjunctive), turtite în raport cu membrana proprie a tubilor; celulele acestea conţin grăsime. Este probabil un ţesut embrionar, care urmează unei inflamaţiuni; am arătat anume, că unde există inflamaţiune în rinichi, se găseşte de obicei şi grăsime, nu numai în interiorul leucocitelor polinucleare dar şi în cele mononucleare şi anume în fibroblaste. În alte cazuri de nefrită, tot ţesutul interstiţial conţine grăsime, în parte liberă, în parte închisă în fibroblastele tumefiate; aşa se vede deci, că aici grăsimea nu este expresiunea unei simple degenerări, ci că din contra, însemnează o activitate şi o nutriţiune mai abundentă a celulei.

Grăsime în parenchim. Am arătat că grăsimea din tubii lui Henle şi din tubii drepţi are puţină importanţă. Mai importantă este prezenţa grăsimii în tubii contorţi, iar cazurile în care tubii contorţi prezintă grăsime în mod difuz sînt cele mai grave. De multe ori am găsit grăsime în lumenul unor tubi drepţi. Epiteliul acelor tubi prezintă semnele unei intumescenţe tulbure sau alteori leziuni mai pronunţate vacuolare, hialine etc. şi în lumenul tubilor se vedeau celule rotunde mononucleare, pline cu grăsime şi dopuri de hialin în parte metamorfozate în grăsime. De obicei, cînd se găseşte grăsime în lumenul tubilor drepţi, celulele epiteliale ale tubilor sînt descuamate, rupte de la membrana bazală, alteori proliferate. Grăsimea, dacă nu este prea abundentă în celulele tubilor, se găseşte între nucleu şi membrana proprie.

Frecvenţa grăsimii în diferitele părţi ale rinichilor. În ansele Henle există mai frecvent grăsime decît în orice altă parte a rinichiului. Într-adevăr, în 23 cazuri de nefrită interstiţială, din 25 cîte am examinat, am găsit grăsime. La 13 din acestea, am găsit grăsime în epiteliile anselor lui Henle şi anume de regulă grăsimea era aşezată în interiorul celulei, între nucleul şi membrana bazală. În celelalte 10 cazuri de nefrită interstiţială, grăsimea era astfel distribuită : în 6 cazuri în tubii contorţi, în epiteliile acestor tubi, în 18 cazuri grăsimea mai exista în ţesutul interstiţial hialin edemaţiat sau embrionar. Într-un caz, unde bolnavul avusese albumină 0,25 g la mie, am găsit grăsime în unele vase limfatice. În 16 cazuri, am găsit grăsimea în epiteliile tubilor drepţi. În fine, în 4 cazuri de nefrită interstiţială, am găsit grăsime în glomerulii sclerozaţi.

În 10 din 15 cazuri de nefrită parenchimatoasă, am găsit grăsime în tubii drepţi, în interiorul celulelor epiteliale sau în lumenul tubilor. În 8 din cele 15 cazuri, grăsimea era în tubii contorţi. În toate 3 cazuri de nefrită interstiţială acută, examinate, am găsit grăsime; în 2 din aceste cazuri, în ansele lui Henle.

În cele 10 cazuri de nefrită mixtă, ce am examinat, în toate am găsit grăsime. Dar numai în 3, grăsimea era în ansele lui Henle. În alte 5 cazuri, am găsit grăsime în celulele epiteliale ale tubilor drepţi. Într-un caz de nefrită mixtă, am găsit grăsime în mai toate părţile rinichiului. Aşa, în glomeruli grăsime din hialin, în tubii contorţi, în tubii drepţi, în ansele lui Henle, grăsime în celule, asemenea în vasele sanguine şi în tot ţesutul interstiţial.

În arterioscleroza renală ,s-a găsit întotdeauna grăsime în peretele vaselor şi, în 4 din 6 cazuri, în lumenul vaselor; mai era grăsime în focare embrionare, în ţesut interstiţial, şi în 3 cazuri în glomeruli şi în peretele capsulei lui Bowmann. În cele mai multe cazuri, grăsimea nu era răspîndită în tot rinichiul, ci numai în anumite sisteme de tuburi; numai în 3 cazuri de nefrite parenchimatoase foarte grave, toţi tubii conţineau multă grăsime.

În total, din 60 de cazuri de rinichi bolnavi, am găsit grăsime în ansele lui Henle în vreo 60%, în tubii drepţi în 50%. În al treilea rînd ar veni tubii contorţi, în al patrulea ţesutul interstiţial, apoi glomerulii şi în fine vasele sanguine.

În rezumat, cercetările mele arată că grăsimea în rinichi, contrar celor afirmate pînă acum, e foarte frecventă.

1) E suficient să existe o leziune cît de neînsemnată a rinichiului ca să fie grăsime. În cazurile examinate, chiar în cazuri fără manifestări renale, se poate găsi grăsime în rinichi.

2) În cazurile unde rinichii erau cu totul sănătoşi, de regulă nu exista grăsime.

3) De obicei, în locurile unde e necroză în rinichi, nu este grăsime, din contră, în jurul focarelor de necroză, există.

4) Sînt granulaţiuni anume în interiorul celulelor parenchimului renal, între nucleu şi membrana proprie, destinate a primi grăsimea. Mai tîrziu grăsimea invadează protoplasma. Un loc aparte ocupă grăsimea din celulele proliferate şi descuamate ale tubilor, ocupînd de la început toată protoplasma. Pe cînd în tubii contorţi grăsimea difuză, de obicei, compromite viaţa celulei, în proliferaţiunea epiteliilor, cu toată invaziunea grăsoasă, nucleii rămîn intacţi.

5) Grăsimea din rinichi provine ori din protoplasma celulară, ori din hialin care se transformă de multe ori în grăsime; o adevărată infiltraţiune grăsoasă, venind din afară, n-am observat la om.

6) Grăsimea este de multe ori pigmentată printr-un lipocrom şi această grăsime resorbindu-se, pigmentul rămîne, producîndu-se o varietate de pigmentaţiune renală.

7) Prezenţa grăsimii e foarte frecventă în ansele lui Henle şi în piesele intermediare, mai frecventă decît în orice altă parte a rinichiului, apoi este frecventă în tubii drepţi şi contorţi. În tubii contorţi se găseşte aproape întotdeauna între nucleu şi membrana bazală, fiind aşezată la început în unele granulaţiuni particulare ale protoplasmei.

8) Grăsimea se găseşte: a) În cazurile de nefrită parenchimatoasă şi în degenerescenţe, într-o întindere mare şi ocupînd toate epiteliile, cu excepţiunea unor cazuri cu o necroză foarte acută şi generală. b) În cazurile de descuamaţiune şi proliferare ale epiteliilor tubilor. Aici grăsimea se găseşte mai cu seamă în celulele proliferate şi descuamate. c) În nefritele interstiţiale, grăsimea este asemenea foarte frecventă, ocupînd grupe de contorţi ori ansele lui Henle, ţesutul interstiţial şi glomeruli pe cale de scleroză. d) În anterioscleroza renală, grăsimea ocupă mai cu seamă peretele arterelor, precum şi de multe ori lumenul vaselor, mai cu seamă pe acela al arterelor mici şi ale glomerului. În aceste părţi, grăsimea se dezvoltă în interiorul substanţei hialine. Tot astfel se dezvoltă şi în ţesutul interstiţial tumefiat, hialin, al piramidelor, precum şi de multe ori în cilindri hialini şi în masele hialine din interiorul chistelor, însă şi în aceste cazuri grăsimea e foarte frecventă şi în epiteliile tubilor. e) Sînt cazuri de insuficienţă renală cu leziuni neînsemnate, un început de arterioscleroză, unde grăsimea nu se găseşte decît sub formă de picături în curentul sanguin şi în interiorul arterelor renale. f) În cazurile de inflamaţiune acută, focarele inflamatorii conţin de multe ori grăsime intra- sau extracelulară în epiteliile tubilor cuprinşi în aceste focare, precum şi în cei din jurul lor. g) În infarctele hemoragice, ţesutul necrozat nu conţine grăsime, dar vasele dilatate din regiunile periferice ale infarctului conţin numeroase leucocite pline cu grăsime.

În fine îmi permit a aminti cercetările mele asupra degenerării şi neoplaziei renale. În nefrite cronice putem întotdeauna observa procese de regenerare din partea tubilor renali, cu toate că acestea nu reuşesc niciodată să producă tubi cu funcţionare normală şi care ar putea înlocui tubii distruşi; numai epiteliile se pot regenera în mod destul de complet în unele forme de nefrite descuamative. Aici, putem observa şi dese figuri cariochinetice. Cele mai însemnate proliferări ale epiteliilor şi ale tubilor se observă în rinichii hipogenetici, unde se formează adevărate focare sau noduli neoplazici, unde grupe de tubi şi-au schimbat tipul tubular şi unde se nasc alveole comunicante ,umplute cu celule epiteliale proliferate şi cu numeroase cariochineze. Aceste focare prezintă forme de trecere între regenerare atipică şi între neoplazii şi tumori.

Presupunem deci, că şi carcinomele primitive renale se produc mai mult în rinichi hipogenetici sau din părţi hipogenetice sau rătăcite din interiorul rinichilor, că aceste neoplazii încep cu proliferaţiuni regenerative, care apoi degenerează, producînd adevărate neoplazii [1]).

*

Domnilor colegi, reiese din cercetările mele aici expuse că boalele de rinichi nu se nasc cu orice ocaziune şi la orice epocă a vieţii. Cele mai multe nu sînt decît complicaţiunile şi resturile unor boale infecţioase, mai cu seamă a scarlatinei, a stării puerperale şi a boalelor beşicii sau a sistemului urogenital în genere. Alte boale de rinichi se produc pentru că rinichiul a fost de la naştere la limita suficienţei sale, adică era aşa de mic, încît abia putea satisface cerinţele, astfel încît cea mai mică vătămare a rinichilor va putea să producă semne de insuficienţă, adică o boală gravă la rinichi. În fine, arterioscleroza poate avea un efect vătămător asupra rinichilor, însă din cercetările mele, reiese că şi în arterioscleroză trebuie o dispoziţiune, o strîmtorare a vaselor renale sau o hipogeneză renală, pentru ca arterioscleroza să se localizeze în rinichi.

Este deci exagerată frica de nefrită şi acei care sînt ameninţaţi a o căpăta, adică copiii cu scarlatină, lehuzele, cei care suferă de boale infecţioase sau convalescenţii, arterioscleroticii şi acei care au oarecare semne de insuficienţă renală sau de boale ale aparatului urogenital, n-au decît să aibe o deosebită atenţiune asupra stării rinichilor, să păzească rinichii de orice iritaţiune pentru a nu căpăta nefrită, nici dispoziţiuni pentru această boală atît de gravă şi penibilă.

Precum copiii scarlatinoşi, dacă rămîn la pat, nu se expun răcelii, se îngrijesc bine şi se nutresc numai cu lapte, nu vor căpăta nefrită, acelaşi regim va prezerva rinichii şi în alte boale infecţioase şi în convalescenţa lor.

Dar şi în arterioscleroză şi în boalele cronice ale aparatului urogenital, şi în general în cazurile unde examenul urinei ar indica

---

[1]) Babeş, *Primärer Nierenkrebs*, Pester med. Presse, 1882 (N. A.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

urmele unei stări de slăbiciune a rinichilor, se impune o îngrijire particulară a lor, printr-o viaţă liniştită şi printr-un regim potrivit.

Aşadar, şi aceste cercetări ştiinţifice au valoarea lor practică, arătînd că, precum boalele infecţioase, aşa şi nefritele sînt uşor de prevenit, dar că este aproape imposibil, din cauza degenerării profunde şi regenerării funcţionale anevoioase a organului, a vindeca în mod radical nefrita declarată.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

SUBSTANȚELE COLORABILE CU GRAM-WEIGERT (GRAMOFILE) ÎN RINICHII BOLNAVI

Tratînd rinichiul prin metoda lui Gram-Weigert, se constată adesea că în afară de anumiți microbi și de fibrină intravasculară, se găsesc acolo și alte părți colorate în același fel. Foarte puțin aparente în rinichiul normal, acestea pot să devie foarte evidente în diferite maladii.

Pentru a pune în evidență aceste părți, am tratat secțiunile rinichilor bolnavi provenind din autopsii, în următorul mod : bucățele mici de rinichi întărite de formol, au fost secționate prin microtoame cu ghiață, în urmă tratate cu carmin și cu Gram-Weigert, înlocuind alcoolul cu xilol-anilină. Mai întîi, se observă adesea pe aceste piese că capsulele lui Bowmann prezintă imediat sub epiteliul lor un mic strat omogen, care se colorează în albastru închis. De asemenea pereții anumitor anse glomerulare iau această colorație. În boalele cronice, avînd o anumită influență asupra rinichiului, dar fără a produce nefrite propriu-zise, se observă o îngroșare a păturii gramofile a capsulelor ; acest strat lipsește în glomerulii sclerozați, și resturile mai mult sau mai puțin stangulate ale glomerulilor sînt adesea gramofile, de asemenea iau Gram anumiți cilindri hialini.

În nefritele scleroase, părțile gramofile ocupă în teză generală aceleași părți. Cu toate acestea se văd mulți cilindri micști, adică colorați parte în albastru și parte în roșu. Trebuie observat că nucleii epiteliilor se colorează în roșu și că celule embrionare, care infiltrează țesutul interstițial al canaliculelor, prezintă nuclei colorați în violet sau albastru. În nefritele acute, mai ales parenchimatoase sau toxice, se văd prea puțin substanțe gramofile, așa în cazul de

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

icter grav, nefrită scarlationasă, dizenterie etc.; pe cînd în cea mai mare parte din nefritele interstiţiale acute infecţioase, substanţele gramofile sînt foarte evidente. Aşa într-o nefrită scarlatinoasă cu ulceraţii amigdaliene, rinichiul este presărat de focare embrionare perivasculare şi periglomerulare, vasele nu prezintă substanţe gramofile, dar capsulele glomerulilor sînt enorm de îngroşate prin substanţele gramofile, astfel că aceşti glomeruli formează adevărate pete mici albastre în mijlocul focarelor embrionare. Mai sînt substanţe gramofile în celulele epiteliale ale unor anumite canalicule, sub formă de picături, despărţite sau în formă de strugure, pe cînd mijlocul canaliculelor este ocupat de cilindri gramofili sau de o reţea de fibrină. Pe alocuri, membrana bazală a canaliculelor prezintă asemenea coloraţiuni gramofile. Într-un caz de abces pleural după o febră tifoidă, se găseşte aceeaşi substanţă dar mai puţin pronunţată, cu aceeaşi localizare. Într-un caz de anemie profundă în urma unei gangrene pulmonare cu hipertrofia splinei şi a ganglionilor, se găsesc mase gramofile în capsulă şi în glomeruli, tot astfel în tuberculoză.

Într-un caz de distrugere sfaceloasă a amigdalelor, cu hematoame ale capsulei suprarenale şi tromboză a venelor renale, se constată focare întinse inflamatorii şi necrotice ale rinichilor. Coloraţia cu Gram pune în evidenţă şi gramofilia capsulelor glomerulare. Într-un caz de flegmon al gîtului şi al mediastinului cu nefrită hemoragică, părţile gramofile sînt foarte evidente; aici e vorba nu numai de o transformare a capsulei, dar se găsesc foarte adesea şi grupuri de vase mici lipite de glomerulii lor, învelite de o zonă largă gramofilă; sînt mai ales foarte mulţi glomeruli .... invadaţi de această substanţă. Se mai găsesc tot aci canalicule care conţin în epiteliu şi în membrana bazală mase mari gramofile. În piramide, gramofilia membranelor bazale a anselor lui Henle este foarte pronunţată, aşa că anumite canalicule par cu totul ocupate de substanţă albastră.

Abcese multiple în regiunea retrofaringeană, numeroase abcese în rinichi. Puţină substanţă gramofilă capsulară, mulţi cilindri gramofili în canalicule, puţină fibrină colorată parte în albastru, în vase. Cilindri lungi şi gramofili în piramide.

Aortite. Puţină substanţă gramofilă capsulară şi glomerulară. Mici focare de canaliculi conţinînd mase omogene neregulate, colorate în albastru închis. Aceste canalicule sînt foarte dilatate, epiteliul este palid şi chiar dispare, masele albastre nu umplu lumenul. Mai multe celule epiteliale ale canaliculelor labirintului conţin picături de substanţe gramofile.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Febră tifoidă. Capsulele dilatate cu un strat de substanță gramofilă. Mici glomeruli înveliți de o masă mare de gramofil cu proliferațiunea de epiteliu capsular. Cîțiva cilindri albastru închis, mai cu seamă în ansele lui Henle. Multe substanțe gramofile plecînd de la membrana bazală a anselor.

Febră tifoidă; nefrită tuberculoasă. Într-un alt caz de tifus, este o nefrită acută interstițială cu mase hemoragice și cu tuberculoză renală acută. Substanța gramofilă capsulară se află în anumite canalicule, mai cu seamă în ansele lui Henle, membrana bazală foarte îngroșată colorată în albastru. Cîțiva cilindri în centru colorați în albastru, mici focare gramofile formate de canaliculele conturate și dilatate, înconjurate de celule embrionare, prezentînd o proliferație extraordinară a epiteliului și conținînd mase albastre închis, neregulate, în cantități mari. Tuberculii nu prezintă substanțe gramofile.

Pneumonie, hipertrofia inimii și endocardită cronică, pielonefrită. Invazia de-a lungul arterelor, a unui mare bacil semănînd cu o bacterie, plecînd de la bazinet. Țesutul rinichiului este redus la mici chiste conținînd mase hialine, în parte gramofile. Glomerulii sînt sclerosi, capsula nu e gramofilă, numai cîteva anse glomerulare sînt gramofile.

Infarctus. Rinichii conțin puțină substanță gramofilă mai cu seamă în vasele trombozate; nu este substanță gramofilă în capsule și glomeruli. Cîțiva cilindri gramofili.

Pielită, pielonefrită și abcese mici. Rinichii conțin mult țesut embrionar difuz și mici focare și abcese limitate, conțin cantități enorme de mici bacili. Cîțiva cilindri hialini și gramofili.

Rezultă din aceste observații că rinichii normali, mai puțin modificați, nu conțin sau conțin numai urme de substanțe colorate cu Gram-Weigert, pe cînd în cea mai mare parte din rinichii bolnavi, mai ales în nefrite infecțioase, în pielonefrită, tuberculoză acută, se găsește multă substanță de aceasta. E localizată mai adesea în capsulele glomerulare și mai ales în glomerulii mici.

O altă localizare este membrana bazală a canaliculelor. Formează teci groase, străbătînd cu ansele lui Henle în substanța medulară. Adesea, se găsește puțin din această substanță, în capilarele glomerulare. În fine, o mare parte din cilindrii renali se colorează de asemenea prin acest mijloc. E vorba de cilindri hialini, unde o parte sînt colorați în albastru, cîteodată numai partea lor centrală sau periferică, alţii sînt coloraţi în roşu; trebuie să distingem masele gramofile, omogene, neregulate, care se găsesc în mijlocul unor anumite canalicule dilatate, lipsite de epiteliu sau cu epiteliu degenerat. Această modificare poate fi constatată mai ales în cazurile de nefrită cronică. Trebuie insistat asupra faptului că substanţele gramofile lipsesc aproape, nu numai în rinichii normali dar adesea chiar în rinichii atinşi de o simplă degenerare şi cîteodată chiar în cazuri de nefrite acute infecţioase.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

SLĂBICIUNEA INIMII

Boala cea mai frecventă între anul al 45-lea şi al 56-lea al vieţii şi de care mor cei mai mulţi oameni la această vîrstă de o moarte bruscă este slăbiciunea inimii.

Mulţi dintre aceşti bolnavi se cred sănătoşi sau bolnavi de stomac, sau de ficat, sau de neurastenie, pe cînd în adevăr ei sufăr de inimă. La oamenii muncitori şi siliţi de a lucra greu, boala nu durează mult, ci se sfîrşeşte după cîteva luni sau 1—2 ani cu moartea, pe cînd dacă boala este cunoscută la timp şi îngrijită bine, bolnavii se pot ameliora pentru mult timp, murind însă mulţi, tot de o moarte subită din cauza acestei boale, sau de alte boale de care s-ar fi putut vindeca, dacă n-ar fi avut inima slăbită.

Boala se produce fără o cauză aparentă, în mod brusc sau încetul cu încetul, bolnavul observînd numai că oboseşte mai uşor, capătă bătaie de inimă, pulsul repede, sau neregulat, sau intermitent, chiar după mici oboseli, sau după o masă mai abundentă, sau chiar fără nici o cauză vizibilă; altă dată începe chiar cu unul din accesele teribile cunoscute sub numele de astm cardiac sau de *angina pectoris*, care dispare pentru a reveni sau este urmată de o moarte subită.

De obicei însă boala se produce în urma boalelor organice ale inimii, a boalelor infecţioase, a boalelor de rinichi sau ale arterelor; se mai produce în urma supraoboselii fizice sau spirituale, exceselor de tot felul, a obezităţii sau a anemiei.

Suferinzii de această boală trebuie să-şi cunoască boala cît de curînd, pentru a putea întrerupe imediat supraoboseala sau excesele care întreţin şi agravează această importantă maladie.

Nu mi-aş fi permis a veni înaintea academiei cu această comunicare, dacă nu m-aş fi ocupat în mod amănunţit cu leziunile anatomo-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

patologice ale acestei boale atît de importante, ajungînd la oarecare rezultate practice asupra cauzelor ei intime.

Sînt 3 leziuni cărora se atribuie boala: boalelor organice ale inimii, arteriosclerozei arterelor inimii şi miocarditei.

Miocardita, adică inflamaţiunea muşchiului inimii, nu era bine cunoscută mai înainte ca fiind cauza slăbirii inimii, pe cînd astăzi mulţi autori afirmă că tocmai această leziune este cauza cea mai frecventă a boalei. Alţi autori, din contră, cred că slăbiciunea inimii nu provine dintr-o leziune a muşchiului, ci din leziuni care sînt în afară de inimă, cum ar fi o boală de rinichi, sau de nervi, sau de pulmoni, sau de pleură.

Era de cea mai mare importanţă de a lămuri această chestiune. Pentru aceasta am întreprins această lucrare, fiind mult ajutat de preparatorul institutului, dl. dr. Panea.

STRUCTURA INIMII

Înainte de toate, este de cea mai mare importanţă a se *cunoaşte anatomia macroscopică şi fină a inimii*, de o parte pentru a pricepe mai bine mecanismul funcţionării ei şi pentru a putea aprecia deviaţiunile care produc o schimbare patologică în funcţionarea acestui organ important, pe de altă parte, pentru a nu confunda anume modificări sau anomalii fără importanţă, cu stări patologice.

Astăzi împărţim musculatura inimii în două sisteme cu totul deosebite: primul sistem este o pungă groasă musculară, care are de scop pomparea sîngelui şi al doilea sistem este format de nişte fîşii particulare, care pun în legătură diferitele părţi ale inimii, mai cu seamă musculatura atriilor cu cea a septului ventricular.

După ultimele cercetări ale lui Tawara, aceste fîşii muşchiulare se întind şi pe peretele intern al inimii sub forma unor reţele, şi au de scop a pune în legătură şi a conduce iritamentul contracţiilor la diferitele părţi ale inimii.

McCallum, într-o cercetare recentă, întreprinsă şi pe corduri în primele stadii de dezvoltare, a ajuns la rezultate care i-au permis să sistematizeze şi să arate structura inimii mai complet şi în mod mai simplu. El reia şi studiază fascicule musculare ale ventriculelor, descrise şi în cărţi clasice, cu diversele lor direcţiuni şi raporturi, confirmînd în cea mai mare parte cele cunoscute.

După datele noi găsite de el, făcînd abstracţiune de complexitatea fasciculelor şi grupîndu-le după origine, conchide că toate fasciculele la un loc formează o simplă bandă musculară care pleacă dintr-un ventricul și se termină în celălalt.

Aproape toate încep în inelul auriculo-ventricular al unui ventricul și se termină într-un mușchi papilar al celuilalt ventricul.

Cu alte cuvinte, cordul în loc de a fi un complex de fasciculi care merg neregulat în toate direcțiile, e o simplă bandă musculară lungă, cu cîte un tendon la fiecare extremitate ca orice alt mușchi, și care bandă e înfășurată neregulat ca pe un ghem.

În ce privește a doua parte esențială a musculaturii cordului, aceasta a fost cunoscută numai din 1895 și numai în mică parte, sub numele de fasciculul de legătură al lui Hiss și fasciculele atrio-ventriculare descrise de Setzer. Acum, prin cercetările lui Tawara, s-a găsit că acest sistem e mult mai întins și are o însemnătate cu totul importantă.

Fîșiile acestea pornesc din septul atriilor și pătrund prin regiunea septului atrio-ventricular membranos în ventricule, unde se împart în 2 fîșii mari, una stîngă și alta dreaptă. Aceste fîșii ocupă părțile cele mai superficiale ale septului muscular; de la sept, fîșiile se ramifică, formînd o rețea fină subendocardiacă, care e mai strînsă pe mușchii papilari; mai departe traversează trabeculii, formînd chiar anume trabeculi, și apoi se îndreaptă spre vîrful cordului, unde extremitățile acestui sistem se continuă direct cu musculatura ordinară a inimii. Asemenea legături între acest sistem și musculatura ordinară se găsesc și în alte părți ale pereților inimii.

Acest sistem corespunde direcțiunii contracțiunii inimii, adică el începe la intrarea venelor cave, sau mai precis, la partea anterioară a orificiului venei coronare și trece apoi asupra septelor și ventriculelor. Experiențele lui Hering au arătat că prin secționarea lui se opresc contracțiunile ritmice ale septului. Se poate presupune că și iritațiunea nervoasă poate ca să conducă mai bine în limitele acestui sistem, care este bogat în nervi.

Chestiunile care se nasc acum din cunoașterea particularității de aranjare a diferiților mușchi care intră la construcțiunea inimii sînt foarte diferite și importante.

Se naște întrebarea dacă pentru a se produce slăbirea inimii trebuiesc leziuni foarte întinse, sau dacă e suficientă numai leziunea unor anume fîșii musculare, apoi, dacă leziunea uneia sau alteia din fîșiile musculare ar putea să ne explice un anume simptom patologic.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Aschoff, Tawara şi Roos presupun că atare leziuni ar produce sindromul lui Adam Stockes, adică slăbirea pulsului, cu neregularitate caracteristică a respiraţiunii.

În adevăr, autorii, exceptînd întrucîtva pe Kronecker, după secţionarea fasciculului lui Hiss, au observat neregularităţi în ritmul pulsaţiunilor auriculare şi ventriculare, şi ei interpretează aceste rezultate în favoarea teoriei miogene a automatismului cardiac. După părerea mea însă, valoarea acestor experienţe ar fi semnificativă numai dacă fasciculul lui Hiss n-ar conţine fibre nervoase.

În genere, atare neregularităţi în funcţiunea inimii se deosebesc de aşa-zisele stări de slăbiciune ale ei, însă ni se pare că, precum în clinică tot aşa şi în anatomia patologică, aceste stări nu se pot deosebi bine. De obicei o modificare importantă în ritmul inimii poate însemna şi o slăbiciune a ei. Şi mai greu se prezintă chestiunea de a determina anume ce fâşii şi în ce întindere a musculaturii trebuie să fie lezate, pentru a se produce o slăbiciune a inimii.

În această privinţă nu putem să ne unim cu părerea lui Aschoff care, bazat pe o serie de observaţiuni incomplete, afirmă fără nici un termen de comparaţie, că leziunile care s-au găsit în diferite cazuri de slăbire a inimii, nu ar fi suficiente pentru a explica această slăbire.

Constatările mele arată din contră că nu este moarte prin slăbirea inimii unde să nu se găsească alteraţiuni histologice suficiente, care să ne explice boala.

La aprecierea valorii diferitelor alteraţiuni din acest punct de vedere, trebuie să ţinem seama şi de anume condiţiuni predispozante sau grăbitoare ale slăbirii cordului.

Vor trebui studiate bine în prima linie hipertrofia şi dilataţia inimii, starea coronarelor, hiperemia sau anemia organului, precum şi oarecare dispoziţiuni abnormale, care ar putea să aibe o influenţă vătămătoare asupra funcţiunii inimii. Am constatat spre exemplu într-o serie de cazuri, că prezenţa a două valvule aortice în loc de trei constituie o cauză de insuficienţă şi prof. Ribbert a confirmat această descoperire.

Toate aceste împrejurări n-au fost luate în consideraţiune de Aschoff, care caută să combată tendinţa lui Albrecht de a explica slăbirea cordului prin histologia miocardului. Acesta din urmă, în adevăr, merge poate prea departe cînd priveşte orice hipertrofie a inimii ca un proces de inflamaţiune parenchimatoasă degenerativă.

Încă mai înainte, Krehl, Romberg și Schmalz au făcut studii foarte serioase asupra acestei chestiuni și au constatat alterațiuni pe care le găsesc îndestulătoare pentru a explica paralizia cordului.

Nimeni nu neagă că leziunile nervoase și acelea ale aparatului valvular, precum și piedici mecanice întinse ale circulațiunii (emfizem, nefrită etc.) au un rol important în hipertrofia cordului, însă nu se poate explica numai astfel faptul pentru care după această hipertrofie compensatoare, să se producă o slăbire a cordului.

Neapărat e vorba mai cu seamă de o insuficiență, adică mușchiul hipertrofiat nu mai poate să satisfacă cerințele organismului.

Rămîne însă chestiunea, dacă această slăbire are sau nu un substrat material.

CHESTIUNI CONTROVERSATE ALE STRUCTURII ȘI ALE LEZIUNILOR FINE ALE MIOCARDULUI

Pentru a răspunde acestei chestiuni, Aschoff a examinat o serie de inimi fără rezultat, pe cînd alți autori, ca Krehl și Romberg au avut rezultate pozitive.

Între primele lucrări încă discutate este și structura celulară a fibrelor miocardice. În special Ebner a afirmat mai întîi că aceste fibre sînt compuse din celule.

Mai înainte, Kölliker și Weismann au afirmat că miocardul e format dintr-o rețea de fibre musculare contopite. Ebner crede că aceste linii intersegmentare nu ar fi decît limitele rupturii unor membrane conjunctive care învelesc fibrele.

Este adevărat că aceste linii intersegmentare nu se găsesc la embrion, dar se pot vedea la oameni în vîrstă. Sînt în adevăr și segmente la care nu se vede nucleu, însă toate aceste fapte nu vorbesc în mod absolut în contra naturii celulare a segmentelor. N-avem decît să comparăm fibrele musculare cu cele nervoase. Și acolo avem inelele lui Ranvier, care neapărat limitează un fel de segmente celulare, cu toate că prin acest segment trece cilindrul axil.

Substanța contractilă formează mai mult un jghiab în care se găsește nucleul; această dispozițiune se poate compara cu aceea a fibrelor musculare la anume viermi superiori. În ce privește nucleii fibrelor musculare, ei sînt mai mult rotunjiți și mai colorați în fibrele tinere, fie la făt și copil, fie în fibrele regenerate. La adult, parte din ei se văd a fi comprimați și cu un fel de creste longitudinale. S-ar putea compara cu celulele cu aripi din tendoane. În multe fibre musculare nucleul devine aşa de subţire, încît abia se mai poate constata.

Crestele nu sînt altceva decît expresiunea boselurilor învelişului contractat, care comprimă nucleul şi se mulează pe el. Cu cît acest înveliş este mai dezvoltat şi mai independent, ca în fibrele hipertrofice, cu atît el va forma spre interior mai multe cute care vor comprima nucleul. Atare fibre mărite nici nu mai sînt în legătură cu celelalte fibre vecine, ci sînt învelite cu un ţesut de o nouă formaţiune. Lucrul principal care interesează nu este dacă aceste celule mai trăiesc, ci dacă mai funcţionează în mod normal. Astfel şi celulele gigante de origine musculară sînt active şi trăiesc, nu sînt însă celule normale.

Alte modificări ale nucleilor, adică o tumefacţiune a lor cu formă rotundă sau lunguiaţă, cad în aceeaşi categorie.

Trebuie să insistăm însă asupra unor forme particulare de hipertrofie cu segmentare transversală a nucleului şi cu filamente fine care pleacă de la nucleu şi pătrund pînă aproape de suprafaţa fibrei musculare. Se poate că şi această structură să fie normală, devenind vizibilă numai în nuclei foarte hipertrofici.

Ca forme patologice ale nucleilor, trebuie să menţionăm aici forma mai mult rotunjită şi hipercromatică, forma palidă unde numai membrana nucleară se mai colorează, apoi nuclei muriformi foarte hipercromatici, şi în fine diferite forme de carioliză şi cariorexis.

Cu toate că clinica pare orientată în ce priveşte miocardita, privind ca atare un anume complex de simptome, de multe ori se constată că aceste fenomene corespund la diferite procese anatomice ale peretelui inimii.

Josserand, Favargen şi alţii mai insistă asupra examinării microscopice pentru a putea diagnostica leziunile miocardului.

În adevăr, am văzut autopsii cu surprize de aceste feluri. Astfel în unele cazuri la care simptomele de aşa-zisă miocardită erau foarte pronunţate, nu s-au găsit leziuni corespunzătoare, nici la autopsie şi nici la examenul microscopic. E adevărat că întotdeauna au existat leziuni ale peretelui cardiac, însă felul şi gradul leziunilor, de multe ori nu corespund simptomelor clinice. Aşa, de exemplu, sînt cazuri unde clinicianul se aşteaptă la leziuni grave şi întinse, pe cînd la autopsie şi sub microscop se găsesc leziuni limitate şi în aparenţă de puţină importanţă, şi sînt din contra cazuri, unde simptomele miocardice aproape nu existau sau nu predominau tabloul simptomelor clinice, pe cînd la autopsie se găsesc leziuni miocardice destul de însemnate.

Nu putem să intrăm aci în interpretarea acestor fapte şi observăm numai că mulţi autori găsesc în toate acestea o corelaţie între simptomele şi leziunile miocardice (Bauberg, Krehl etc.), pe cînd Aschoff refuză în mare parte a recunoaşte acest raport, depreciind leziunile şi cerînd cercetări în primul rînd asupra sistemului nervos al cordului şi chiar asupra centrilor din măduva prelungită (Congres Breslau).

Teoria miogenă a mişcării automatice a muşchiului cardiac, întemeiată de fiziologiştii şi clinicienii din Leipzig, deşi nu este probată în mod definitiv, e întocmită pe consideraţiuni bine chibzuite, încît ocupă o poziţie solidă şi credem că trebuie neapărat să se ţină seamă de ea.

Dealtfel Aschoff, într-o ultimă lucrare, şi acum mai zice întrucîtva că trebuie să privim cauza principală a slăbirii inimii ca produsă prin înmulţirea cerinţelor sau prin încărcarea prea mare a acestui organ.

Noi credm că aceste momente pot servi la aprecierea valorii diferitelor alteraţiuni, dar în tot cazul credem că nu înmulţirea cerinţelor de muncă e ultima cauză a slăbirii inimii, ea poate fi cauza hipertrofiei compensatoare; însă cauza pentru ce cu toată această hipertrofie, în cele din urmă inima devine insuficientă, credem că trebuie să fie căutată într-un substrat anatomic al organului însuşi.

Pentru a judeca valoarea leziunilor cardiace, e sigur că trebuie să ţinem seama de faptul că spre exemplu un miocard mai puţin alterat rezistă mai bine la o simplă insuficienţă valvulară, decît la o insuficienţă combinată cu piedică în circulaţia pulmonară sau cu alte stări patologice, care îngreuiază mult munca inimii.

Revenind la chestiunea diagnosticului microscopic al miocarditelor, credem totuşi că acest diagnostic se poate face în aproape toate cazurile, exceptînd poate miocarditele acute difuze.

Romberg şi alţii vorbesc de cazuri de miocardite acute, în care inima nu prezintă nimic evident microscopic.

Sînt apoi cazuri, mai ales de miocardită acută difuză, ca de ex.: cazul II a lui Saltykow, la care trecînd puţin mai mult timp de la moarte pînă la necropsie, caracterele macroscopice ale leziunilor miocardului sînt şterse din cauza începutului putrefacţiunii.

Cazul lui Saltykow priveşte un bolnav, care se căuta pentru o plagă prin arsură şi cînd aproape să se vindece de aceasta, moare subit. La necropsie, făcută mai tîrziu, nu s-au găsit leziuni vizibile care să explice moartea. Examenul microscopic al inimii însă a arătat leziuni foarte grave şi întinse.

În ce priveşte termenul de miocardită, din punctul de vedere anatomo-patologic, am considerat ca miocardite numai leziuni întinse ale miocardului, pe cînd leziunile limitate şi găsite numai sub microscop după multă căutare, chiar dacă au fost de natură inflamatorie, nu le-am privit ca miocardită. Aceasta, în analogie cu aprecierea care se face şi la leziunile altor organe, cum de exemplu un focar inflamator microscopic al pulmonului nu constituie o pneumonie etc.

De altă parte, am cerut ca o leziune de miocardită să prezinte elemente inflamatorii, acute ori cronice, adică leziuni ale vaselor, cu exsudaţiuni, cu diapedeză, şi în miocarditele cronice să se găsească, pe lîngă resturile inflamaţiunii, şi oarecare semne ale unui proces activ, deşi cîteodată neînsemnat.

Din punctul acesta de vedere este important a se şti dacă acest element nu există şi în apropierea miocardului, sub endocard sau sub pericard. Voiesc să atrag atenţiunea mai cu seamă asupra subpericarditei pe care am găsit-o în multe cazuri de scleroză şi de degenerescenţă a miocardului. Această subpericardită e o iritaţiune inflamatorie a cordului, care macroscopic nu se manifestă mult la suprafaţă. Am cuprins şi aceste cazuri în cadrul miocarditelor. Sînt însă multe cazuri la limită, adică unde este greu de spus dacă avem sau nu a face cu o adevărată miocardită. Sînt apoi anume cazuri cu multă scleroză, chiar cu oarecare elemente de proliferare, dar despre care nu putem să ştim dacă sînt consecinţa sau resturile unei inflamaţiuni, dacă sînt focare ischemice sau o reacţiune oarecare a ţesutului în urma unei alteraţiuni parenchimatoase. Am luat ca criteriu în aceste cazuri diseminarea şi întinderea leziunilor, şi prezenţa sau lipsa unei adevărate scleroze, care de obicei este de origine inflamatorie. În definitiv, în ce priveşte inflamaţiunile cronice, ele nu lucrează de obicei printr-un proces activ, ci prin distrucţiunea şi înlocuirea parenchimului; aceste leziuni vor avea acelaşi efect asupra inimii, indiferent dacă sînt sau nu de origine inflamatorie, sau dacă au sau nu oarecare mici semne de activitate inflamatorie.

Acelaşi lucru putem zice şi în ce priveşte aşa numitele inflamaţiuni parenchimatoase. Mai cu seamă prin întrebuinţarea metodei cu Scharlach-hematoxilină şi a obiectivelor puternice, am putut vedea nu numai la miocarditele acute, dar şi în multe cazuri de scleroză, leziuni parenchimatoase mai mult sau mai puţin intense. După datele clinice pe care le-am avut, aceste alteraţiuni au fost găsite de multe ori în cazurile cu simptome cardiace. În cazuri fără de simptome, de regulă nu s-a găsit nici un fel de alteraţiune, sau au fost numai leziuni foarte neînsemnate.

Neapărat că atare degenerescenţe fine, izolate, nu pot fi numite miocardite. De asemenea n-am luat drept miocardite nici anume cazuri de degenerescenţe întinse şi pronunţate, în care lipseau însă elementele inflamatoare propriu-zise, adică din partea vaselor. Astfel, dintre aceste cazuri destul de frecvente, am întîlnit mai ales: degenerescenţa grasă, degenerescenţa hialină, canaliculară, edeme întinse interstiţiale şi parenchimatoase etc.

Sînt însă împrejurări, care dau acestor degenerări caracterul miocarditei. Una din acestea e o inflamaţie interstiţială, apoi am mai considerat ca atare şi inflamaţia subpericardului, care deşi mai depărtată, pare însă de multe ori în legătură strînsă cu anume degenerări ale stratului subiacent.

În cazurile în care leziunea parenchimatoasă e mult mai intensă decît cea interstiţială, vorbim de o *miocardită parenchimatoasă.*

În alte cazuri mai putem avea o degenerescenţă parenchimatoasă, care prin felul ei, deşteaptă o iritaţiune şi o acumulare de leucocite din sînge.

Aceste elemente dau degenerescenţei un caracter inflamator, deşi elementele embrionare din aceste cazuri au un rol cu totul deosebit. Aici aparţin cazurile de necroze întinse ale parenchimului cu reacţiune inflamatoare delimitată şi reparatoare. Un loc aparte trebuie rezervat inflamaţiunilor productive, cu formaţiuni de celule gigante, şi avînd un caracter mai mult sau mai puţin specific, adică fiind de natură tuberculoasă, sifilitică etc.

În nici un caz de leziuni ale miocardului în urma leziunilor valvulare, n-am găsit nodulii lui Aschoff, care după acest autor ar fi chiar caracteristici pentru aceste cazuri. Mă mir cum un autor de valoarea lui Aschoff a putut cădea în această greşală de a generaliza un fapt excepţional, avînd chiar tendinţa de a afirma că numai aceşti noduli constituiesc adevăratele miocardite reumatice.

Pentru clasificarea cazurilor noastre, am considerat următoarele diviziuni: întîi 2 grupe mari, miocardite acute şi cronice.

Atît la miocarditele acute cît şi la cele cronice, putem considera 3 categorii sau subdiviziuni: parenchimatoase, interstiţiale şi mixte.

La fiecare dintre aceste subdiviziuni se pot face două diviziuni de al treilea rang şi anume, considerînd localizările şi produsele inflamatoare. În ce priveşte localizările, am ţinut seamă spre exemplu, dacă leziunea e difuză, insulară sau localizată sub endocard, sub pericard etc. În ce priveşte produsele inflamatoare, ele sînt foarte diferite. Astfel, la miocarditele parenchimatoase acute sau cronice putem găsi predominînd edemul fibrelor, necroza hialină, degenerarea grăsoasă etc. La miocarditele interstiţiale acute: exsudate celulare fibrinoase, hemoragie etc. În miocarditele interstiţiale cronice, produsele inflamatoare pot fi de formă tendinoasă, fibroasă, scleroasă sau mixtă.

Cazurile sînt însă mai totdeauna complexe şi este greu de stabilit anume, care feluri de leziuni prevalează, mai cu seamă cînd e vorba de subdiviziunile de al treilea rang. Chiar începînd de la primele două grupe, sînt cazuri unde se află leziuni acute şi cronice combinate, acolo unde însă se vede în mod evident că nu e un raport evolutiv între aceste două feluri de leziuni, vom vorbi de miocardite acute grefate pe cele cronice. Există multe forme de tranziţie între leziunile acute şi cronice.

LEZIUNI ELEMENTARE ALE MIOCARDULUI ÎN CAZURILE PE CARE LE PUTEM CONSIDERA CA MIOCARDITE SUBACUTE

Degenerescenţa grăsoasă. Printre alteraţiunile cele mai frecvente ale fibrei miocardice, degenerescenţa grăsoasă ocupă primul loc. Graţie întrebuinţării curente a coloraţiunii cu Scharlach la institutul nostru, am avut ocaziunea să observ în această privinţă o mulţime de inimi cu grăsime.

Din observaţiunile morfologice completate cu date clinice, reiese că infiltraţiunea şi degenerescenţa grăsoasă sînt extremele unuia şi aceluiaşi proces de denutriţie celulară.

Pînă în ultimul timp, degenerescenţa grăsoasă s-a considerat ca o transformare a albuminei celulare în grăsime, cu toate că nu se putea lămuri procesul chimic al acestei transformări. O mulţime de lucrări recente de chimie au arătat că există grăsimi în ţesuturi şi în stare normală, şi că degenerescenţa grăsoasă aproape că nu măreşte această cantitate normală de grăsime. Asupra inimii, ultimele cercetări de acest fel sînt făcute de Rubov. El mai constată că cea mai mare cantitate de grăsime din fibra cardiacă e sub formă de lecitină şi că puţina cantitate de grăsime care trece peste cea normală în degenerescenţele grăsoase, nu se adaugă în fibră pe socoteala lecitinei, ci e în legătură cu grăsimea din sînge.

Intervenţiunea chimiei în chestiunea degenerescenţelor grăsoase, ajungînd la noţiuni noi, a dat naştere la aplicări mai fundate ale mecanismului apariţiunii grăsimii în celule.

Grăsimea din celulele normale e sub forma unei combinaţiuni solubile, adică în stare de săpun şi de aceea nu se poate pune în evidenţă prin reactivi histologici, care nu colorează decît grăsimea insolubilă.

Asupra originii grăsimii în celule şi asupra mecanismului degenerescenţelor grăsoase, s-au făcut în urmă o mulţime de teorii, cum de exemplu acumularea grăsimii unui întreg organ în anume părţi ale lui, interesarea rezervelor de grăsime etc., asupra cărora nu e aci locul să insistăm.

După cercetările lui Rubov, noi credem mai degrabă că originea grăsimii acumulate în celule, în degenerescenţe, este în sînge, adică este grăsimea adusă pentru nutriţiunea celulei.

Pe de altă parte, pe baza noţiunilor date de solubilitatea şi nesolubilitatea grăsimii în anume medii, credem că în degenerescenţa grăsoasă trebuie să admitem o afectare prealabilă a celulelor. Se poate considera ca atare o alteraţiune a protoplasmei care aduce cu sine producţiunea unui anume acid, astfel că nu mai este gradul de alcalinitate trebuitor pentru a menţine grăsimea în stare solubilă.

În ce priveşte morfologia acestei leziuni, insistăm mai cu seamă asupra cîtorva particularităţi, care nu sînt pînă acum bine precizate. Astfel, sînt cazuri în care cineva se aşteaptă la o degenerescenţă grăsoasă şi se găsesc picături foarte fine de grăsimi, care se văd numai cu imersiunea. Aproape în toate cazurile de inimă grasă şi în foarte multe cazuri de inimă flască de orice origine, se găsesc focare diseminate cu acest praf fin de grăsime în fibrele musculare. Sistemul de conducere a iritaţiunii e cîteodată singur alterat în acest fel. Sînt cazuri în care degenerescenţa grăsoasă e numai sub endocard sau sub pericard, mai cu seamă în anume cazuri de subpericardită. Ţesutul mijlociu al grosimii peretelui cardiac e mai puţin modificat în acest sens. În orice caz, degenerarea grasă, oricît de întinsă ar fi, se prezintă sub formă de focare mai mult sau mai puţin izolate; numai infiltraţiunea cu picături foarte fine poate să fie şi difuză. Degenerescenţa grăsoasă nu cuprinde o fîşie întreagă în continuitate, ci de obicei fîşia este alterată numai din distanţă în distanţă, aşa încît aceeaşi fîşie, la diferite niveluri, poate să prezinte cînd degenerescenţă grasă, cînd fibre normale. De altfel acest lucru se poate vedea foarte demonstrativ şi din desenurile lui Brault.

Ca localizări ale degenerescenţei grase, mai putem menţiona părţile din jurul sclerozelor şi din jurul vaselor modificate.

În unele cazuri se poate urmări mersul degenerării grăsoase, de la fibre care au numai picături fine, pînă la fibre care sînt înlocuite cu mase mari de grăsime, dispărînd şi nucleul. De multe ori, cu dispariţiunea nucleului dispare şi grăsimea, rămînînd în locul fibrelor nişte ţevi umplute cu mase granuloase, pigmentare, şi cu puţine picături de grăsime.

În ce priveşte începutul degenerescenţei, grăunţele fine de grăsime nu se observă în interiorul fibrelor contractile, după cum afirmă Marie şi alţii, ci în sarcoplasma dintre fibrile. Mai tîrziu, neapărat că dispare şi mioplasma, însă nu se poate constata că această transformare s-ar face prin degenerescenţă grasă. Se pare că pigmentul e mai mult în raport cu degenerescenţa fibrelor, cu toate că, dacă urmărim mai de aproape dispariţia fibrelor, acestea mai întîi se umflă, devin omogene, se colorează chiar mai bine sau sînt mai opace, şi în urmă se topesc ca şi fibrina.

Într-un caz am găsit degenerescenţă grasă însoţită de o acumulare de elemente embrionare în jurul grăsimii libere. Dintre aceste elemente, nici unul nu conţine grăsime, adică nu îndeplinise rol de macrofage. Ele erau din contra vacuolate, mici, cu nuclei fragmentaţi, adică compromise. Avem deci mult impresiunea că aceste celule, fiind atrase în jurul grăsimii printr-un iritament particular, acelaşi iritament a contribuit apoi la distrugerea lor.

Intumescenţa tulbure. Cei mai mulţi vorbesc de această leziune ca de una dintre cele mai dese. În cazurile noastre, niciodată n-am găsit într-un mod evident această intumescenţă tulbure, adică o stare în care striaţiunile nu s-ar vedea, fibra fiind umplută cu granulaţiuni albuminoase, nefiind însă degenerată.

Letulle descrie ca tumefacţie tulbure o alteraţiune a fibrei musculare, în care striaţiunile apar şi mai evidente ca în stare normală, iar striile longitudinale sînt desenate prin serii paralele de granulaţiuni fine. Aceasta credem că este cu totul o altfel de leziune, asupra căreia vom reveni. Pe lîngă aceasta, se pare că mai este vorba şi de alte interpretări greşite, examinîndu-se piesele cu metode insuficiente. Astfel, în multe cazuri, se pare că a fost vorba de o infiltraţiune cu grăunţe foarte fine de grăsime, care nu se pot distinge ca atare cu metodele obişnuite şi cu măriri mici. În parte, va fi fost vorba de un edem al fibrelor, poate şi de exsudaţiuni fibrinoase, care, după cum am văzut, pot intra şi în fibrele musculare.

Stări de lichefacțiune și degenerescență canaliculară. Aceste stări se găsesc mai ales în cazuri de edem al miocardului. Cînd acest edem se produce peste o degenerescență grasă, fibrele se umflă și în ele se văd înotînd o cantitate de grăunțe grăsoase și de pigment. În cazuri obișnuite, edemul umflă fibrele musculare, care prezintă atunci o cantitate mai abundentă de sarcoplasmă, de multe ori vacuolizată. În alte cazuri, se văd focare în care fibrele musculare sînt tumefiate și prezintă adevărate vacuole sau mai bine zis canale, mai cu seamă de-a lungul nucleului. Și aici, întîi s-a tumefiat sarcoplasma, dispărînd apoi o parte din ea, iar substanța contractilă s-a retras la periferie. O parte din mioplasmă a și dispărut, iar în locul ei se găsește un pigment care căptușește pereții canaliculelor produse.

Această lichefacțiune se poate vedea într-un grad mai mic fără altă leziune a miocardului, iar în grad mai mare, am găsit-o mai ales în anemii grave, unde de multe ori era asociată și cu degenerescența grasă, mai mult sau mai puțin pronunțată. Sînt cazuri unde există numai un grăunte de grăsime în interiorul vacuolelor sau canalelor, aceste cavități fiind ocupate de o rețea de granulațiuni albuminoase. În unele canale, se văd pe de altă parte și mici globi hialini. Nucleul și substanța contractilă de la periferie nu par a fi mult modificate.

Degenerescența și necroza hialină, necroza centrală, nodozitățile hialine intersegmentare. Cum am menționat mai sus, transformațiunea hialină a fibrei poate fi privită ca un fel de coagulare, fibra musculară hialină semănînd apoi cu fibrina hialinizată. S-ar putea compara încă, cu o necroză de coagulațiune (Weigert), care asemenea formează din masa celulelor o substanță omogenă potrivită, pentru a se topi în urmă. Dacă această modificare hialină se produce în mod limitat și numai din distanță în distanță, pe anume fibre, atunci acestea pot să capete un aspect moniliform.

De multe ori, din cauze diverse, mai ales toxice, grupe mari de fibre încep deodată o transformare hialină. În atare cazuri, fibrele devin mai subțiri, mai rigide, și arată tumefacțiuni în regiunea liniilor intersegmentare. Acestea sînt masele necrotice, de obicei înconjurate și invadate de țesut embrionar, care servesc probabil pentru resorbțiunea și sechestrarea acestor mase moarte. Afară de aceasta am mai observat, mai excepțional, mase hialine în diferite dispozițiuni în interiorul fibrelor musculare. Altă dată, fibrele se subțiază în regiunea nucleului, iar în regiunea liniilor segmentare se produce o striațiune grosolană, transversală, prin discuri hialine. Mai ales în inimile cu diferite iritațiuni cronice la bătrîni, și chiar la adulți în boale cronice infecţioase, fibrele miocardice arată în aceste regiuni o îngroşare hialină cu un disc palid intermediar. Aceste stări poate că au fost interpretate de Aschoff ca nişte contracţiuni, fiind contopiri a mai multor discuri.

Mai există şi alte forme de necroză decît cea hialină, precum este cea sticloasă, cea granuloasă, şi e ştiut că degenerescenţa, dacă devine excesivă, conduce la distrucţiunea fibrelor.

Bineînţeles că facem deosebire între astfel de necroze care nu se instalează deodată, adică cele numite de Virchow, necrobioze, şi între adevăratele necroze, cînd un cîmp mare e cuprins brusc de necroză. Între necrobioze, menţionăm încă o formă particulară de distrucţiune centrală a fibrelor, care parte se vede înlocuită printr-o reţea bazofilă, în care se găsesc mai multe grăunţe acidofile. Această formă conduce la transformaţiunea ţesutului muscular în nişte reţele, semănînd cu reţelele fibrinoase.

Despre fragmentaţie şi segmentaţie. După ce Denher şi Rindfleisch au semnalat oarecare rupturi ale fibrelor miocardice, Renaut şi Landouzy au dat acestor rupturi o importanţă mare, stabilind tipul miocarditei segmentare.

Recklinghausen crede că fragmentaţiunea se produce printr-o contracţiune agonică. Alţii o semnalează mai cu seamă la morţi subite. Birch-Hirschfeld distinge o atare fragmentaţiune agonală, mai generalizată, de una în focare, care ar fi şi compatibilă cu viaţă. Browicz şi Zeuber presupun şi pentru fragmentare agonală o predispoziţiune, care ar fi indicată printr-o îngroşare a liniilor segmentare. Se mai distinge apoi o fragmentare, care corespunde liniilor segmentare. Tedeschi n-a găsit fragmentarea la copii, de asemenea nici Aschoff, Tawara etc. Aceşti autori constată că şi pînă la 20 ani apariţiunea fragmentaţiunii e o raritate. Aschoff şi Tawara mai cred că pot explica aceste fragmentaţiuni prin contracţiuni neregulate, favorizate de diferite boale şi zic că ruptura fibrei se face rar în dreptul liniilor segmentare sau cum le numesc ei: linii de contracţiune. Ei cred că formele fragmentaţiunii grave se nasc prin influenţe mecanice postmortale şi în teză generală Aschoff şi Tawara conchid că fragmentaţiunea în sine, nu stă în relaţiune cu nici un fel de boală şi nu permite nici o concluziune asupra cauzei morţii, arătînd aceasta printr-o statistică destul de demonstrativă.

În cazurile noastre, am întîlnit destul de des fragmentaţiunea, precum de altfel în mai toate piesele ce se examinează la institut. De obicei însă nu apare în mod difuz, ci mai mult corespunzînd unor grupe de fîşii musculare. În anume cazuri am putut constata în acelaşi timp o îngroşare a fibrelor musculare şi o omogenizare mai mare a regiunii intersegmentare, care, după cum am spus, nu depinde numai de vîrstă, ci şi de anume boale cronice generale infecţioase, hipertrofii locale etc.

Trebuie neapărat să distingem şi o fragmentare şi segmentare vitală, mai localizată. Astfel, voim să vorbim mai cu seamă despre acele segmentări care se produc în interiorul unor focare ischemice, în miocardită acută interstiţială, în care se găsesc elementele embrionare şi între segmentele detaşate.

De altă parte, considerăm şi noi că fragmentaţiunea nu are de obicei o importanţă patologică.

Pigmentaţiunea. Mai cu seamă la adulţi, se găseşte un pigment galben în interiorul fibrelor musculare, care devine din ce în ce mai abundent cu vîrsta şi care se asociază mai ales cu o atrofie a fibrelor. Acest pigment se găseşte în jurul nucleilor şi în prelungirea polurilor nucleare, ocupînd astfel mai mult partea axială a fibrelor.

Am putut distinge două feluri de pigment, unul mai brun, foarte fin şi altul care ia ceva din culoarea Scharlach, devenind astfel de o coloraţie brună-roşiatică. Acest pigment nu poate fi confundat cu picăturile de grăsime care se găsesc cîteodată în jurul nucleului, fiindcă pigmentul e în grăunţe neregulate, pe cînd grăsimea are forme regulate şi ia o culoare roşie vie. Acest al doilea pigment deci, e un fel de lipocrom provenind în anumite cazuri, din grăsime. După cazurile în care se găsesc atare pigmenţi, credem că ambele forme pot fi interpretate ca expresiunea unei uzări a fibrelor musculare şi e posibil ca pigmentul lipocrom să poată trece în urmă, în cealaltă formă de pigment. Pigmentaţiunea însoţeşte cele mai multe forme de degenerescenţă.

Ori de cîte ori se produc în fibrele musculare vacuole sau canale, acestea sînt căptuşite cu pigment. În multe cazuri, după distrucţiunea totală a fibrelor musculare, rămîn în locul lor nişte mase pigmentare, care apoi se observă şi în interiorul unor celule particulare macrofage.

Atrofia şi hipertrofia fibrelor musculare. Cele mai multe fibre atrofice sînt şi pigmentate, astfel de exemplu în atrofia senilă. Fibrele normale au la adult 15—20 μ, ramificaţiile avînd însă cam între 10—15 μ grosime. Fibrele groase ale fasciculului Hiss au pînă la 25 μ, iar îngroşările acestui sistem, adică celulele lui Purkinje au 30 μ şi mai mult. Dacă la adult găsim foarte multe fibre sub 15 μ diametru, e vorba de o atrofie, mai ales dacă se găsesc şi fîşii cu 5 μ diametru. Fibrele atrofice sînt de obicei şi degenerate. Ca particularităţi de atrofie, e o formă semnalată de mine şi pe care am găsit-o foarte des. E vorba de o atrofie fasciculară centrală, adică fibrele musculare periferice ale unui fascicul — înconjurat de obicei de un ţesut fibros sau scleros — sînt hipertrofice, pe cînd cele din centrul fasciculului sînt atrofice, mai palide şi mai îndesate. Aceste stări se găsesc mai mult în fibroze sau scleroze generalizate.

În ce priveşte hipertrofia, trimitem la capitolul asupra anatomiei normale a miocardului în raport cu leziunile lui.

Regenerarea fibrelor miocardice. Acolo unde autorii au zis că e o regenerare a fibrelor miocardice, au avut atenţiunea mai ales asupra unor celule colţuroase, fuziforme sau rotunjite în mod neregulat, bogate în protoplasmă intens colorată şi foarte fin granulată.

În definitiv, e vorba de nişte formaţiuni care se aseamănă cu mioblastele muşchilor scheletului, însă niciodată nu au prelungiri aşa de pronunţate. Aceste formaţiuni au fost văzute mai ales îngrămădite în teaca unei fibre musculare distrusă printr-o degenerescenţă şi apoi libere în ţesutul interstiţial, unde se văd numai fuziforme (Benheim, Rosenbach, Bötcher, într-un caz de febră tifoidă). Waldeyer a văzut atare elemente fuziforme cu striaţiune transversală bine pronunţată, într-un caz de miocardită supurată (de asemenea Huguenin). Hoffman, Waldeyer şi Rosenbach spun că procesele de neoformaţiune la inimă se petrec întocmai ca la muşchii scheletului. Hagen a observat atare elemente, dar nu se pronunţă într-un mod hotărît asupra naturii lor musculare. Pentru Saltykow, aceste formaţiuni sînt mioblaste tipice. Romberg însă zice că el nu le-a găsit niciodată printre fibrele musculare şi n-a observat la ele striaţiuni, aşa că nu le poate considera decît ca celule conjunctive.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

FAPTE NOI ASUPRA ORIGINII ȘI COMBATERII FEBREI TIFOIDE

ISTORIC

De la descoperirea bacilului febrei tifoide în anul 1880 de către Eberth și Koch, pînă în anul 1900, adică timp de 20 de ani, deși s-a stabilit prin mai multe probe doveditoare că acel bacil este într-adevăr producătorul febrei tifoide, s-au produs însă foarte puține fapte pentru a putea intra mai de aproape în epidemiologia și în etiologia specială a acestei boale, atît de importantă.

Pînă în anul 1886, cei mai mulți patologiști s-au îndoit mult chiar de rolul tifogen al bacilului, și-mi aduc bine aminte cum Virchow și Pasteur mi-au făcut observațiuni aspre cînd le-am prezentat pentru prima oară culturi, afirmînd că acestea sînt ale febrei tifoide; amîndoi acești mari savanți spuneau că nu cunosc vreun bacil producînd această boală, cu toate că încă în anul 1884, Gaffky a cultivat din organele cadavrelor de tifici un bacil cu caractere bine definite, avînd după acest autor o creștere caracteristică pe cartof, formînd pe el un strat foarte subțire, lucios. Chiar în același an, am constatat că există la oameni sănătoși sau cu febră tifoidă, precum și în intestine, un bacil saprogen, semănînd mult cu bacilul tific, și în anul 1889, Escherich descrie acest microb într-un mod clasic și-l numește *Coli comunis*.

În 1890 am descris o serie de bacili intermediari între bacilul *coli* și al febrei tifoide; acești microbi intermediari nu erau bacilii febrei tifoide și nici nu s-a putut observa vreo trecere între bacilul febrei tifoide și *coli*, după cum au pretins alți autori ca Roux, Rodet și Arloing; formele intermediare după cercetările mele erau din contră niște microbi particulari, stabili, care nu treceau în nici o altă formă; aceste forme intermediare le-am găsit mai cu seamă în cadavrele oamenilor morţi de febră tifoidă, de obicei împreună cu bacilul febrei tifoide, altă dată singure.

Pentru a descoperi aceşti microbi, trebuia să revăd toate caracterele morfologice şi biologice descrise pînă atunci, de o parte pentru bacilul febrei tifoide, de alta pentru *Coli comunis*; nu pot intra în amănuntele lor şi mă mărginesc a menţiona că n-am găsit un singur caracter izolat, care ar fi putut să-mi servească pentru a descoperi anume microbi intermediari bacilului febrei tifoide sau bacilului *coli*. Doi microbi intermediari s-au putut caracteriza mai bine, nu printr-un singur caracter, dar prin suma caracterelor lor biologice şi morfologice; şi cum în cazurile respective nu s-a găsit şi bacilul febrei tifoide, nu e nici o îndoială că aceşti bacili au produs boala; printre caracterele lor, trebuie să amintim că nu produc indol şi nu coagulează laptele, întocmai ca şi bacilul febrei tifoide, cresc însă mai abundent pe diferite substanţe, sînt mai patogeni pentru animale, şi nu produc aciditate; nu este dar îndoială că avem a face cu un microb care în 1894 a fost descris din nou de Achard şi Benzaude sub numele de bacil paratific. Am găsit deci printre 12 cazuri de febră tifoidă un caz sau două ce au fost produse, nu de bacilul febrei tifoide, ci de un bacil asemănător, dar deosebit.

În anul 1894, Pfeiffer a găsit că prin bacilul febrei tifoide se pot imuniza iepurii, astfel încît dacă se introduc bacilii febrei tifoide în peritoneul acestor animale, aceşti bacili sînt transformaţi foarte repede în granulaţiuni, pe cînd alţi microbi asemănători nu sînt modificaţi prin acelaşi procedeu; în anul 1896, Widal a arătat că serul tificilor aglutinează bacilul febrei tifoide, pe cînd alţi bacili nu sînt aglutinaţi de acest ser sau sînt mai puţin aglutinaţi.

În anul 1890, am arătat că bacilul febrei tifoide se găseşte în urină, chiar după ce a dispărut bacilul din toate organele, fapt care a fost dezvoltat în 1898 de Petruschky, arătînd că urina constituie în multe cazuri o cultură pură a bacilului şi că se menţine acolo chiar în convalescenţă. Sînt autori care au găsit bacilul în fecale în cantitate mare, pe cînd alţii l-au găsit în cantităţile menţionate numai în anumite perioade ale boalei; este important a se şti că bacilul s-a găsit în cultură pură în vezica biliară şi că bila e un mediu foarte bun pentru acest bacil; de multe ori chiar după însănătoşirea de febră tifoidă, bacilul există în vezica biliară, de unde este eliminat din timp în timp şi chiar calculi biliari conţin de multe ori acest microb. Este de altfel greu de a constata bacilul febrei tifoide în dejecţiuni, căci intestinul conţine tot felul de microbi asemănători.

Drigalski şi Konradi au imaginat în anul 1904 un mediu de cultură compus din geloză, sodă, cristal-violet, lactoză şi turnesol, pe care bacilul febrei tifoide creşte sub formă de colonii mici albastre, pe cînd *coli* creşte sub formă de colonii roşii mai mari; ceilalţi microbi ai intestinului nu cresc sau cresc foarte puţin pe această substanţă, astfel că se pot obţine foarte curînd culturi din dejecţiuni. Marpmann şi în urmă Löffler au imaginat un agar cu verde de malahit, pe care de asemenea nu cresc cei mai mulţi microbi; bacilul febrei tifoide şi alţii care produc alcalinitate cresc formînd mici colonii sbîrcite, transparente, puţin aderente de agar, pe cînd bacilul *coli* formează colonii mai mari şi opace; dacă se toarnă peste aceste culturi apă sau ser fiziologic, se detaşează coloniile bacilului febrei tifoide, pe cînd celelalte colonii rămîn fixate; se pricepe de la sine că lichidul conţine aproape exclusiv bacilul febrei tifoide. Menţionăm aceste metode, fiindcă pe ele se bazează progresele realizate în timpul din urmă.

Numai graţie acestor metode s-a reuşit a se constata că bacilul febrei tifoide există regulat în dejecţiuni; în urină, bacilul fiind de obicei în cultură pură, se constată mai uşor; şi în sînge există de multe ori bacilul febrei tifoide, mai ales dacă se mai întrebuinţează şi bila sau substanţă cu bilă pentru cultura sîngelui; prin aceste metode se găseşte bacilul febrei tifoide şi în dejecţiuni, în 75% din cazuri; pe cînd în sînge se găseşte numai în 12%. Reacţiunea lui Widal din contră ne dă rezultate nesigure şi negative în 25% din cazuri, căci trebuie să cerem cel puţin un titru de 1 la sută, căci serul bolnavilor de alte boale poate aglutina bacilul febrei tifoide în proporţie de 1/50. Pe baza acestor metode, putem face diagnosticul febrei tifoide cu destulă siguranţă, însă bacilii paratifici şi bacilii intoxicaţiunii cu carne pot tulbura mai cu seamă aceste rezultate.

PARATIFUS

În anul 1900, Schottmüller a constatat epidemii care semănau cu febra tifoidă, fiind însă boale mai uşoare, produse nu de bacilul febrei tifoide, ci de alt microb, fiind neapărat acela descris de mine şi de Achard. Schottmüller descrie două feluri de paratifus, A şi B. S-au găsit pînă acum numai două mici grupuri de îmbolnăvire prin paratifusul A, pe cînd sînt cunoscute sute de cazuri de îmbolnăviri cu paratifusul B, aşa încît pentru practică se simplifică lucrul şi putem să nu considerăm aci decît paratificul B. Acesta produce o boală care se deosebeşte printr-un examen atent de febra tifoidă; boala începe subit, cu vărsături, cu frison, ridicarea bruscă a temperaturii la 40°, diaree, dureri abdominale, dejecţiuni abundente mucoase sau riziforme, aşa încît seamănă cîteodată cu o adevărată holeră, apare uneori un herpes labial, temperatura rămîne ridicată, neregulată, ca la o septicemie.

Convalescenţa e de multe ori prelungită şi cu complicaţiuni din partea intestinelor sau a pulmonilor. Dejecţiunea e totdeauna rău mirositoare, pe cînd la febra tifoidă n-are miros; există o tumoare tare a splinei numai la începutul boalei, rozeola e mai pronunţată decît în febra tifoidă, pe cînd simptomele nervoase sînt mai mici, mortalitatea e mai mică (1%, pe cînd în febra tifoidă e de la 10 pînă la 20%); în puţinele cazuri mortale, numai arareori se găsesc ulceraţiuni intestinale, de mai multe ori însă membrane noi dizenterice pe mucoasa injectată a intestinului. Există însă, cum am spus, cazuri care încep cu enterită dizenteriformă sau holeriformă, fără semne tifice. Bacilul paratific diferă de bacilul febrei tifoide mai cu seamă prin producţiune de alcalescenţă, printr-o activitate mai mare faţă de substanţele colorante, şi, în fine, printr-o virulenţă mai mare pentru animale; culturi încălzite peste 70° sînt toxice, pe cînd cele de febră tifoidă sînt inofensive.

Această împrejurare e de cea mai mare importanţă, căci explică cum infecţiunea se poate produce prin alimente fierte şi fripte.

În adevăr, s-a dovedit că cele mai multe intoxicaţiuni prin carne sînt cauzate de paratificul B, producînd aceeaşi febră şi enterită ca şi în paratifusul propriu-zis. Este de mare importanţă că o serie de epizootii sînt de asemenea produse de acelaşi paratifus B, aşa, pneumoenterita sau pesta porcilor, psittacosa şi tifusul şoarecilor; mai cu seamă cea din urmă boală e importantă în această privinţă, căci acest bacil a fost întrebuinţat în diferite ţări şi chiar la noi, pentru stîrpirea şoarecilor de cîmp. Pentru acest scop muiem pîine cu culturi şi le punem înaintea găurilor şoarecilor; cu această ocazie se murdăresc mîinile lucrătorilor; s-au şi descris adevărate epidemii printre persoanele care lucrează cu această substanţă periculoasă, şi ar fi deci timpul de a se opri întrebuinţarea bacilului paratific pentru acest scop.

Am constatat astfel că acest bacil nu e cu totul identic cu paratificul B, nu numai că are o virulenţă specială, dar decolorează neutralroth şi verdele de malahit cu mult mai energic, şi are cili mai rigizi decît paratificul. Tot aşa se comportă şi bacilul pneumoenteritei porcilor, adică bacilul unei boale foarte periculoase, care mult timp a cauzat o îmbolnăvire și o mare mortalitate printre porci, și la noi în țară. Putem adăuga că acest bacil diferă de bacilul paratific B după cercetările noastre, și prin aceea că în mediul lui Barsikoff cu glucoză, nu produce coagularea ca paratificul B și seamănă deci din acest punct de vedere mai mult cu bacilul febrei tifoide. Nu cunoaștem cazuri bine stabilite în care pneumoenterita s-ar fi propagat și la om.

ORIGINEA ȘI COMBATEREA FEBREI TIFOIDE

În organismul omului, microbul paratific B lucrează aproape ca și bacilul febrei tiofide. Îi putem trata deci împreună. Bacilii intră în organism, neapărat prin tubul digestiv, și în cele mai multe cazuri se opresc pe amigdale.

Într-adevăr, se poate constata aproape în 40% din cazuri, că tifusul începe printr-o anghină, în care cazuri se pot găsi numeroși bacili ai febrei tifoide pe frotiul din amigdale. Există cazuri unde o persoană a avut o amigdalită ; puțin timp după aceea a infectat alte persoane cu febră tifoidă și persoana cu anghină de asemenea a făcut o febră tifoidă. Pot să adaug că la om, într-un caz de paratifus, am găsit de asemenea o anghină parenchimatoasă cu același bacil paratific B ca și în intestin.

Din amigdale bacilul se propagă, probabil prin căile limfatice, intră în stomac și în intestine, însă aici nu se înmulțește, astfel încît se găsesc totdeauna numeroși bacili în părțile superioare ale intestinului, pe cînd în intestinul gros de obicei nu se mai găsesc decît puțini bacili. În această privință e o deosebire mare între tifus și paratifus. Bacilul febrei tifoide nu se găsește în dejecțiuni decît în 70% din cazuri, pe cînd paratificul se elimină necontenit în cantități mai.

În febra tifoidă există ulcerațiuni intestinale, care deci trebuie privite ca leziuni secundare ca și celelalte leziuni ale intestinului, și care pot să lipsească, pe cînd bacilii există întotdeauna în splină și în organele interne.

Prezența bacililor în intestin se explică mai mult prin secrețiunea biliară, bila fiind un bun mediu de cultură pentru bacilul tific și paratific. Într-adevăr, vezica biliară conține totdeauna cantități de microbi care persistă chiar în convalescență și de obicei pînă la opt săptămîni după însănătoșire.

Și în vezica urinară se cultivă bacilul și se elimină cu urina și asemenea mai multe săptămîni după însănătoșire.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În anul 1904, Koch a organizat o campanie sistematică în contra febrei tifoide, bazîndu-se pe principiile stabilite în combaterea holerei.

Întîiul lucru trebuie să fie cunoaşterea tuturor cazurilor de unde se poate propaga boala şi anume examenul apei sau al alimentelor care ar conţine germenul tific. Rezultatele erau cît se poate de surprinzătoare, căci s-a constatat că într-o localitate unde există febră tifoidă, printre oamenii care se găsesc în jurul bolnavului, sînt mulţi cu bronşite simple sau mai grave, cu diaree trecătoare, cu dureri de cap şi inapetenţă, care toţi aveau în dejecţiunile lor sau în urină, cantităţi mari de bacili ai febrei tifoide. Mai cu seamă la copii s-au găsit multe atare cazuri, pe care nimeni nu le-ar fi luat drept febră tifoidă. Nu numai atît, dar *s-a găsit bacilul chiar la oameni cu totul sănătoşi, trăind în jurul celor bolnavi.* Mai mulţi dintre cei din urmă au avut o dată febră tifoidă, înainte cu cîteva luni sau chiar cu cu cîţiva ani. Serul acestor oameni aglutinează de multe ori bacilul febrei tifoide, pînă la 1/500.

Întrebarea este dacă aceşti oameni sănătoşi au avut întotdeauna mai înainte o febră tifoidă, deşi poate uşoară, sau dacă n-avem a face cu purtători de bacili.

După cercetările lui Lentz trebuie să distingem într-adevăr trei feluri de oameni sănătoşi, purtători de bacili. Unele din aceste persoane au suferit curînd de o febră tifoidă şi vedem în adevăr că la aceştia dispar bacilii peste o săptămînă sau peste cîteva zile.

Alte persoane au avut de asemenea o febră tifoidă, dar cu mai multe luni sau chiar cu mai mulţi ani înainte; la aceste persoane urina şi dejecţiunile conţin cîteodată cantităţi enorme de bacili, o adevărată cultură pură; aceştia sînt purtătorii cronici de bacili. S-au urmărit atare persoane pînă la 4 ani şi tot mereu au eliminat bacili; este probabil că atare persoane au toată viaţa lor bacili în dejecţiuni; aceşti bacili sînt foarte virulenţi şi sînt aglutinaţi în mod energic. Atare persoane, în orice moment, pot da naştere la izbucnirea unei epidemii de febră tifoidă, ele însă rămînînd sănătoase. Lentz relatează următoarele despre un atare caz. E vorba de o bucătăreasă care înainte cu 11 ani a avut o febră tifoidă şi suferea din cînd în cînd de diaree. În cele din urmă a fost angajată la un preot catolic şi după puţin timp, toţi locatarii casei — cu totul erau opt persoane — s-au îmbolnăvit de febră tifoidă, cu excepţiunea însă a bucătăresei, care, cu toate acestea, avea bacili în urină şi în fecale. S-au stabilit de atunci numeroase cazuri de felul acesta, astfel încît se vede că epidemiile prin purtători continui de bacili sînt destul de frecvente.

Al treilea grup de persoane sănătoase care elimină bacili este format de oameni care se infectează cu bacilul, însă nu se îmbolnăvesc, cu toate că bacilul se înmulțește în organismul lor și se elimină. Probă că aceștia nu sînt niște purtători continui de bacili este că se poate urmări infecțiunea prin reacțiunea lui Widal, începînd prin diluția de 1/50, 1/20 și 1/10. Ceea ce arată că bacilul a intrat numai atunci, ajungînd la un titru mare, apoi titrul devenind din ce în ce mai mic, și pînă în fine, serul nu mai aglutinează. S-a petrecut deci o influențare trecătoare a organismului prin bacili, fără ca omul să se fi îmbolnăvit.

Infecțiunea cu paratifus se produce cam în același fel, dar putem zice că paratifusul este și mai infecțios, poate din cauză că dejecțiunile paratifice conțin întotdeauna cantități mari de bacili.

Există și purtători cronici de bacili paratifici, tocmai precum s-a dovedit că bacilul pneumoenteritei porcilor, care este aproape același microb, se găsește de multe ori în intestinul porcilor sănătoși. Din experiențele de pînă acum, reiese că oamenii care au avut febră tifoidă elimină pînă la 8 săptămîni bacili, însă 4—5% din cei vindecați păstrează bacilii, probabil în vezica biliară, și îi elimină deci încontinuu mai mulți ani și probabil totdeauna. Astfel s-a dovedit că o femeie sănătoasă, care avea bacilul febrei tifoide în dejecțiuni, a avut febră tifoidă înainte cu 30 de ani.

S-au găsit într-un calcul biliar, care s-a eliminat cu mai mulți ani înainte, bacilii febrei tifoide. Un caz interesant din acest punct de vedere este următorul: Niepraschk a tratat în ianuarie 1906 o femeie cu febră tifoidă și mama ei avea bacilii febrei tifoide în dejecțiuni. Cea din urmă, nu-și aduce aminte să fi avut febră tifoidă, însă a suferit de mult de calculi biliari. Examinîndu-se atare calculi eliminați de mai mult timp, s-au găsit bacilii febrei tifoide nu numai la suprafață, dar și în centrul lor, ceea ce arată că vezica biliară a conținut de mult timp bacilii febrei tifoide.

Aceste cazuri sînt atît de frecvente, încît putem afirma azi că *cele mai multe cazuri de febră tifoidă sînt datorite tocmai contactului cu oamenii sănătoși, care elimină neîncetat cantități enorme de bacili.*

Este evident că un bolnav grav de febră tifoidă e cu mult mai puțin periculos decît tocmai un om sănătos care elimină tot mereu bacilii febrei tifoide, căci toată lumea se ferește de un om bolnav, nu mănîncă cu dînsul, nu vine în atingere de aproape cu el, dejecțiunile lui se dezinfectează. Cu cît însă mai periculos e un om sănătos, care vine în contact intim cu atîţia oameni, de care nimeni nu se fereşte. Atare purtători de bacili vor infecta lumea, mai cu seamă prin urină.

Sînt cunoscute cazuri numeroase, cînd o persoană suferind de o altă boală, nu de febră tifoidă, mai cu seamă de colecistită, a infectat infirmierele, îngrijitoarele şi cîteodată spitalul, cu febră tifoidă.

Aşa era o femeie care a avut în 1905 febră tifoidă. În 1906, se îmbolnăveşte cu fenomene de apendicită. Intră în spital unde se constată că are o colecistită; se infectează infirmiera care capătă o anghină tifică, adică se găseşte bacilul febrei tifoide în această anghină. Peste 14 zile a căpătat o febră tifoidă clasică.

Copiii şi oamenii robuşti nu prea devin purtători sau eliminatori continui ai bacilului, ci mai cu seamă femei, persoane slăbite şi bolnave, alienaţii mai cu seamă. S-a constatat de multe ori că un alienat, fără nici o altă boală, a introdus febra tifoidă în ospiciu, dovedindu-se după aceea că este un purtător continuu de bacili.

Neapărat că afară de acest mod de infecţiune, necunoscut pînă acum, există şi celelalte posibilităţi, aşa infecţiunea de la bolnavii de febră tifoidă, mai cu seamă infecţiunea la inmormîntare, prin muşte, sau mai ales prin rufăria bolnavului.

Trebuie deci neapărat să se interzică ca să se intre în camera mortuară, şi mai ales să se mănînce acolo. Trebuie interzis de asemenea ca rufăria să se spele la puţuri.

Dejecţiunile bolnavilor se dezinfectează cu lapte de var, dezinfectarea urinei nefiind obligatorie, este astăzi neglijată, aşa încît curtea, privata, vor fi totdeauna infectate. E adevărat că după însănătoşirea, moartea sau transportul bolnavilor la spital, vin dezinfectorii, dar m-am convins de multe ori, că aceşti dezinfectori nici n-au idee cum şi ce trebuie dezinfectat. Am văzut de asemenea de multe ori butoaie cu apă de băut din timpul boalei, acoperite cu covoare din casă sau chiar din camera bolnavului, nebăgate în seamă de dezinfectori, cu toate că neapărat erau pline cu bacilii febrei tifoide.

M-am convins că dezinfecţiunea de astăzi a oamenilor însănătoşiţi de febră tiofidă şi a locuinţelor tificilor este iluzorie, şi că va trebui făcută în viitor totdeauna sub supravegherea personală a medicului. Însă, după cele spuse aici, această dezinfecţiune e azi partea cea mai mică în lupta contra febrei tifoide; lucrul cel mai principal va trebui să fie totdeauna examenul sistematic al dejecţiunilor şi al urinei tuturor persoanelor care au fost în contact cu bolnavul.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Numai astfel vom descoperi purtătorii de bacili și anume pe cei mai periculoși, pe cei continui. Cu toate că numai 4—5% din cei tifici devin purtători continui de bacili, dacă considerăm că acești oameni se acumulează, adică din fiecare epidemie rămîn 4—5%, se poate ușor aprecia cîți purtători de bacili trebuie să existe tot mereu în mijlocul nostru; într-adevăr în fiecare an, după statistica oficială, se îmbolnăvesc în Romînia de febră tifoidă aproape 4000 de oameni; se produc deci în fiecare an 160 de purtători de bacili, ceea ce ar face, spre exemplu, pentru 10 ani, 1600; dacă însă considerăm că nu se declară decît a 5-a parte din bolnavii de febră tifoidă, numărul purtătorilor de bacili crește într-un mod într-adevăr înspăimîntător.

Chestiunea cea mai gravă este ce să facem cu acești purtători de bacili, căci fiind oameni sănătoși, nu-i putem opri să vie în contact cu lumea și să depună urina și dejecțiunile lor în toate părțile, provocînd epidemii.

Aici se prezintă o problemă socială și de drept. În Germania atare persoane sînt povățuite să nu urineze decît în privăți și să nu se murdărească cu urina și dejecțiunile lor, cu cea mai mare băgare de seamă. Dar de obicei, aceste persoane nu respectă de fel aceste instrucțiuni și din cauza aceasta provoacă din timp în timp epidemii. Cred că statul are dreptul de a supraveghia aceste persoane mai de aproape, atunci cînd se va dovedi că nu trăiesc după indicațiunile date. Se recomandă pentru atare persoane, ca să încerce să-și dezinfecteze urina prin întrebuințarea urotropinei, helmitolului și prin antiseptice intestinale, prin vaccin și seruri, ca să distrugă microbul periculos din organismul lor; aceste mijloace sînt cu atît mai indicate, cu cît înșiși purtătorii de bacili sînt din această cauză supuși diferitelor îmbolnăviri.

În fine, se pune întrebarea dacă febra tifoidă se ia și prin apa de băut. Neapărat că sînt multe epidemii hidrice, dar cîteodată se confundă cu altele prin contact. Așa, spre exemplu, se constată un grup de îmbolnăviri în jurul unui puț. Se presupune că puțul e de vină, însă vrînd a astupa puțul, aflăm că tot satul ia apă de acolo. O anchetă mai de aproape arată că toate persoanele care șed în jurul puțului vin în contact intim unul cu altul și că printre ei se găsește și cîte un purtător cronic de bacili, adică nu puțul, ci purtătorul cronic de bacili este cauza epidemiei.

O epidemie de contact are de obicei altă înfățișare decît una hidrică. Epidemia hidrică izbucnește deodată cu multe cazuri, pe cînd una de contact începe cu puține cazuri care se înmulțesc mereu, și după aceea, asemenea descrește încetul cu încetul.

Se cunosc mai departe epidemii în urma băilor în ape infectate, în urma băuturilor gazoase infectate, mai cu seamă însă prin lapte şi prin alte alimente, dacă sînt mînuite sau gătite de purtătorul de microbi.

Nu voi insista asupra măsurilor ce trebuiesc luate contra febrei tifoide de această provenienţă, cred că sînt cunoscute tuturor medicilor şi voi trece la expunerea unor fapte importante în ce priveşte găsirea microbului *paratifusului şi a altor microbi asemănători.*

MODUL DE PROCEDARE PENTRU A GĂSI PARATIFICII ŞI MICROBI ASEMĂNĂTORI

Paratifusul s-a descoperit prin lipsa reacţiei lui Widal, fiind cazuri ce seamănă cu febra tifoidă şi care nu dau această reacţiune; după aceea s-a putut cultiva din sîngele bolnavilor, din dejecţiuni şi din urină, bacilul paratific.

În ce priveşte reacţiunea lui Widal, cu toate că în mai multe cazuri de febră tifoidă — mai cu seamă la început — nu dă rezultate pozitive, totuşi putem zice că în enorma majoritate a cazurilor avem o aglutinare într-o diluţiune de 1/100. Neapărat că nu trebuie să ne mulţumim cu titrul de 1/50, cum s-a făcut mai înainte, căci se poate întîmpla ca şi paratificul B, dar mai cu seamă bacilul intoxicaţiunii cu carne al lui Gärtner, să fie aglutinat într-o proporţiune de 1/50 şi chiar 1/100, de serul tific.

Lentz a găsit o metodă prin care să se poată orienta chiar şi în cazuri dubioase, adică a găsit că serul paratificului aglutinează bacilul paratific după o jumătate de ceas, pe cînd serul tific aglutinează bacilul paratific numai după două ceasuri. Dacă bacilul paratific e aglutinat de serul unui bolnav după o jumătate de ceas şi dacă mai tîrziu nu se mai produce o aglutinare mai mare, putem pune diagnosticul de paratifus; dacă însă aglutinarea mai creşte după aceea, mai cu seamă la căldură, atunci vom pune diagnosticul de febră tifoidă. Această probă trebuie să fie totdeauna urmată de o cercetare sistematică a familiei bolnavului şi asupra întinderii boalei.

În adevăr, Frosh a arătat că acolo unde i s-au declarat 7 cazuri de febră tifoidă, făcînd o anchetă mai serioasă, a găsit încă 72 de bolnavi.

Mai greu va fi apoi constatarea purtătorilor de bacili, şi în fine, constatarea momentului cînd convalescentul sau fostul bolnav nu mai elimină bacili.

În privința paratifusului, aceste măsuri sînt mai ușor de realizat, căci sîngele paratificului conține bacili aproape întotdeauna, asemenea fecalele au totdeauna cantități mari de bacili. Aceste cercetări ne vor da siguranța că avem a face cu paratifus.

Va fi necesar ca medicii sanitari în funcțiuni publice să cunoască deci în mod perfect metodele pentru a cultiva bacilii tifici și bacilii paratifici din fecale și din urină, căci combaterea modernă a febrei tifoide în țara noastră a luat o întindere mare și ea depinde de aceste cunoștințe. Astăzi putem zice că prevenirea boalelor și lupta sanitară nu se poate face fără concursul continuu al misiunilor științifice și al medicilor sanitari înzestrați cu laboratoare și cu toate mijloacele pentru cercetări științifice.

Deja cu metoda lui Drigalski s-a putut constata de către Koch și Drigalski toată această etiologie particulară. Rezultatele devin însă încă mult mai bune, dacă combinăm această metodă cu aceea a lui Löffler, cu verde de malahit.

Dacă în urma acestora am izolat mai mulți microbi suspecți, acești microbi pot fi precizați mai cu seamă prin 3 încercări, adică cu zer de lapte cu turnesol după Petruschky, cu lapte, și cu agar cu neutralroth. Mai cu seamă neutralroth dă rezultate bune, încît tificul rămîne nealterat și paratificul B devine decolorat, fluorescent și cu bule de gaz. Prin metoda lui Petruschky, bacilul febrei tifoide produce colorațiunea roșie, pe cînd paratificul, după ce în prima zi a produs această colorațiune, trece în albastru.

Am găsit că și metoda recomandată de Bucholtz poate fi utilizată pentru diferențierea acestor microbi. Trebuie să dispunem de 4 substanțe: de neutralroth, de verde de malahit-agar, de turnesol-agar și de orcein-agar; se însămînțează apoi fiecare și după 24—48 ore bacilul tific a decolorat aceste substanțe cu excepțiunea lui neutralroth, pe cînd paratificul B decolorează toate substanțele. Bacilul paratific A decolorează neutralroth și malahitul, nu decolorează însă turnesolul și orceina. *Coli comunis*, care de asemenea poate fi confundat cu paratificii, decolorează neutralroth și turnesolul, lasă însă malahitul și orceina nemodificate. În fine, bacilul dizenteric nu decolorează nici una din aceste substanțe.

Experiențele mele nu se potrivesc cu totul cu această descripțiune, găsind anume, că nici febra tifoidă nu decolorează, sau numai foarte puțin, verdele de malahit, ceea ce însă nu diminuează valoarea reacțiunii; mai departe am găsit că și bacilul Gärtner se comportă într-un mod particular față de aceste substanțe; seamănă în această privinţă cu paratificul B, decolorează însă mai energic încă neutralroth şi orceina.

Cu ajutorul acestor substanţe am putut să disting încă mai multe grupe printre microbii paratifus B.

Grupul epizootiilor produse prin paratifus B se distinge de bacilul Gärtner decolorînd mult mai energic malahitul decît acesta din urmă.

Într-adevăr, este de mare importanţă a se distinge paratificul de intoxicaţiunile cu carne; această deosebire e uşoară între paratificul B şi bacilul lui Gärtner, este însă anevoioasă între paratificul B şi între microbul analog producînd atare intoxicări. Cu toate acestea am găsit mai multe caractere, mai cu seamă în ce priveşte virulenţa şi acţiunea deosebită asupra mediilor colorate, care permit o atare deosebire.

Dacă avem a face cu un grup de îmbolnăviri în urma mîncării de carne sau şi de alte alimente — cu vărsături, diaree, febră, durere de cap, crampe şi prostraţie — vom face întîi de toate proba aglutinării. Dacă vedem că aglutinarea se face peste 1/100 şi mai mult cu paratifus B, atunci vom avea a face cu o intoxicaţiune alimentară prin acest microb. Vom fi neapărat şi mai siguri, dacă vom izola bacilul din fecale şi din sînge. Un laborator de bacteriologie trebuie să dispună întotdeauna de un ser paratific produs la animale şi care trebuie să aibă un titru de cel puţin 1/5000, adică aglutinînd într-o diluţiune de 1/5000 bacilul paratific. Dacă bacilul izolat de la bolnav e în adevăr aglutinat în această diluţiune, atunci nu mai încape îndoială că avem a face cu o intoxicaţiune alimentară de tipul paratific. Dacă însă serul bolnavului nu aglutinează bacilul paratific B, aglutinează bacilul tific în măsură mai mică şi bacilul Gärtner în măsură mai mare, atunci avem a face neapărat cu o intoxicaţiune cu Gärtner; izolînd apoi bacilul, el va fi aglutinat într-o diluţiune mare cu ser de Gärtner de la animale.

Cercetarea va fi completată neapărat prin injecţiuni la animale, nu numai prin sînge dar şi prin culturi încălzite, toxinele microbilor intoxicaţiunilor cu carne rezistînd la căldură.

Pe baza acestor metode m-am convins din ce în ce mai mult că există pe lîngă bacilii febrei tifoide şi pe lîngă cei ai paratifusului şi ai intoxicaţiunilor prin carne, o serie de microbi intermediari despre care am avut onoarea a întreţine academia în două rînduri. Aceşti bacili intermediari produc boale în urma infecţiunii prin contact, prin apă sau prin alimente, şi se prezintă cînd sub forma unei gastroenterite, cînd a unei febre tifoide, cînd a unei septicemii hemoragice, cîteodată izbucnesc sub forma unei epidemii. Cînd se localizează, prezintă semnele unor boale mai mult sau mai puțin grave ale unor organe.

Numai în timpul din urmă s-a documentat și pentru febra tifoidă că ea se poate manifesta de asemenea sub forma unor îmbolnăviri ușoare și limitate, cum ar fi o anghină, o bronșită, o gastroenterită ușoară, o colecistită etc.

★

Toate aceste fapte, mai cu seamă însă particularitățile expuse în ce privește epidemiologia febrei tifoide, sînt de cea mai mare importanță sanitară, căci schimbă cu totul noțiunile curente asupra prevenirii și combaterii febrei tifoide.

Astăzi însă, cei mai mulți medici cred că pentru a combate febra tifoidă, lucrul principal este examenul apei, fierberea apei suspecte, izolarea bolnavilor, dezinfectarea; neapărat aceste măsuri au și astăzi importanța lor; am văzut însă că s-a găsit încă un alt izvor de infecțiune mult mai important, adică molipsirea de la oamenii sănătoși în aparență.

Tocmai acest factor este totdeodată cel mai greu de combătut și cere măsuri energice de ordin social, care vor veni să pătrundă profund în viața de familie, în detrimentul libertății individuale. Într-adevăr, din ce în ce se arată mai mult că în interesul sănătății publice, individul va trebui să abdice de la libertatea sa individuală. Întocmai precum s-a ridicat de mult în statul modern dreptul individului de a înstrăina proprietatea altuia, de a suprima și de a omorî de concetățenii săi, va trebui în interesul fericirii și al progresului omenirii, ca individul să renunțe la libertatea de a îmbolnăvi pe concetățenii săi și de a-i omorî prin boale molipsitoare. Pînă cînd statul modern nu va lua măsuri legale absolute în această direcțiune, omenirea nu va progresa și va rămîne tot victima mizeriei economice și sanitare.

Din aceste cercetări mai rezultă altă necesitate importantă, adică aceea, că conducătorii serviciului sanitar trebuie să fie oameni de știință și în curent cu toate cercetările moderne, căci nu este permis să fie ignorate de Serviciul sanitar fapte ca cele aici expuse. Nu este destul ca acești conducători să fi citit cîte ceva în această direcțiune, ci trebuie prin lucrările lor să-și fi făcut o convingere.

Destul a suferit țara și destule sacrificii zadarnice s-au făcut pentru sănătatea publică, numai din cauză că unii conducători ai Serviciului sanitar nu erau oameni specialiști, neștiind deci să judece valoarea măsurilor sanitare, cheltuind sume enorme pentru lucruri inutile,

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fiind înşelaţi de reclame, de comunicări greşite sau de interpretări greşite ale rezultatelor ştiinţei.

În fine este important a se aprecia schimbările şi progresele ce se fac astăzi în ştiinţele sanitare, în urma descoperirilor necontenite. Să nu se creadă că aceste descoperiri ar schimba noţiunile fundamentale ale ştiinţelor sanitare. Aceste schimbări niciodată nu privesc bazele experimentale şi cunoştinţele fundamentale ale ştiinţelor sanitare, ci numai acele noţiuni pe care le-am cîştigat prin analogie sau care au rămas ca tradiţiuni, din timpuri mai puţin luminate. Sîntem nevoiţi a păstra atare noţiuni pînă cînd ştiinţa modernă îşi va fi spus cuvîntul, înlocuind tradiţiunea şi probabilitatea, cu siguranţă ştinţifică.

Neapărat că domeniul credinţelor, prejudiciilor sanitare, adică bagajul sanitar al profanilor şi al medicilor nespecializaţi devine din ce în ce mai restrîns, şi timpul nu este depărtat, cînd toată organizarea şi toată practica sanitară vor intra în cadrul ştiinţelor naturii.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

RETROPERITONITA

Sub numele de retroperitonită, se înțelege în genere o inflamație a peritoneului localizată în cavitatea dindărătul epiplonului, și care se intîlnește mai ales în linita plastică. Această denumire nu pare exactă și vom arăta că termenul de retroperitonită trebuie aplicat nu inflamației peritoneului, ci țesutului care se află în dosul lui, țesutul retroperitoneal. Pînă acum, după cîte știu, nu a fost descrisă nici o inflamație proprie acestui țesut, căci în peripancreatită, periadenită, periuretrită etc., s-a avut totdeauna în vedere inflamația limitată la învelișul acestor viscere.

În multe cazuri inflamația nu rămîne limitată la un singur organ, ci ea poate să se întindă la organele vecine și să devină chiar cu totul difuză. Adesea chiar, punctul de plecare al inflamației este obscur. Se poate constata în acest țesut, sau o inflamație francă, cu dilatarea vaselor, edem, hemoragii și focare embrionare și microbiene, sau o indurație difuză, sau apariția de numeroase cordoane fibroase sau scleroase. În aceste din urmă cazuri, țesutul peritoneal devine atît de rezistent, încît este aproape imposibil la autopsie să se scoată și să se izoleze organele retroperitoneale.

Mai ales pancreasul, capsulele suprarenale, ganglionii simpatici etc., sînt adesea atinse de inflamație cronică, pornind de la țesutul retroperitoneal. Aducem următoarele documente, în sprijinul acestor afirmații :

Capsulele suprarenale. Cînd ele sînt invadate de o inflamație provenind din organele vecine, se pot constata leziuni de diferite grade. Cîteodată nu este decît o simplă îngroșare a învelișului fibros al capsulelor și al țesutului ei conjunctiv : altă dată stratul glome-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

rular este sclerozat şi capsula se află fixată mai bine de ţesutul retroperitoneal înconjurător.

Adevăratele adrenalite cronice difuze pot fi chiar de origine exogenă. Astfel endocardita cu tromboza arterelor mezenterice şi scleroza consecutivă a ţesutului retroperitoneal, arterioscleroza abdominală, peritonitele cronice hiperplastice, tabesul mesaraic cu scleroza ţesutului retroperitoneal, pancreatita cronică etc., sînt adesea focare din care inflamaţia se propagă spre ţesutul propriu al capsulelor suprarenale.

Trebuie să insistăm asupra retroperitonitei şi în cazurile de boala lui Addison, atunci cînd găsim, pe lîngă o scleroză, o atrofie sau o tuberculoză a capsulelor, o induraţie a ţesutului retroperitoneal invadînd marii ganglioni simpatici.

Pancreasul poate fi şi el atins de inflamaţia venind din organele vecine, ca ficatul, căile biliare, ganglionii limfatici etc. Această pancreatită trece uşor în stare cronică, cînd se constată oprirea secreţiei şi dispariţia insulelor lui Langerhans.

În unele cazuri fusese diagnosticat diabetul pancreatic; într-unul din aceste cazuri am întîlnit în pancreas un microb mucogen, altă dată un proteu patogen. Aceşti microbi se găsesc şi în ficat.

Pe de o parte, inflamaţia cronică a pancreasului se poate răspîndi în ţesutul retroperitoneal determinînd leziunile organelor vecine; pe de alta, se poate urmări originea anumitor pancreatite, pornind dintr-o retroperitonită care, la rîndul ei îşi avea originea într-o perinefrită, o ciroză hepatică, o pileflebită, o angiocolită sau o colecistită.

Rinichiul (nefrită cronică, traumatism, perinefrită).

Stomacul (ulcere cronice, linită plastică), *apendicele, cecul, vezica biliară* (colecistită sau pericolecistită), *arterele abdominale* (arterioscleroză, periarterită sau anevrism), care pot fi punctul de plecare a unei retroperitonite limitate sau generalizate. Ea produce la rîndul ei, cîteodată, o compresiune a ganglionilor simpatici, o pileflebită, o peripancreatită, o suprarenalită.

Ea se poate întinde la canalele biliare, la rinichi sau la marile vene ale abdomenului.

Retroperitonita infantilă poate fi atribuită tuberculozei ganglionilor limfatici. Mai tîrziu aceşti ganglioni se micşorează, devin scleroşi, în timp ce induraţia ţesutului retroperitoneal persistă.

Leziunile cronice tuberculoase sau de altă natură ale coloanei vertebrale şi ale muşchilor pot determina de asemenea inflamaţia acută sau cronică a ţesutului retroperitoneal.

Într-un caz recent, o scleroză retroperitoneală foarte veche înglobînd coada pancreasului, capsula suprarenală stîngă și vîrful rinichiului stîng, a dat naștere dezvoltării simultane a unui cancer medular al acestor trei organe, cu metastaze hepatice și pulmonare.

Concluzii. 1. Există o inflamație proprie a țesutului retroperitoneal, căreia trebuie să-i rezervăm numele de *retroperitonită.* Această afecțiune mai rară se întîlnește mai ales în stare cronică.

2. Retroperitonita provine în genere din inflamația organelor retroperitoneale sau a organelor vecine; cîteodată originea ei rămîne obscură.

3. Retroperitonita determină la rîndul ei inflamația capsulară, periferică sau chiar difuză a pancreasului, a capsulelor suprarenale, a rinichilor, precum și compresiunea, cu sau fără inflamație, a ganglionilor simpatici, a vaselor sanguine și limfatice, a conductelor biliare și pancreatice.

4. Simptomele retroperitonitei sînt greu de precizat; adesea ele sînt confundate în clinică cu acelea ale unei gastrite cronice, ale unui ulcer stomacal, ale unui cancer, ale unei litiaze biliare, ale unei pancreatite, ale unei adrenalite etc.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PROBLEMELE TURBARII

1. REZULTATELE ŞI IMPERFECŢIUNILE CERCETĂRILOR LUI PASTEUR

Pasteur, cu toate că a elucidat o parte din problemele turbării, totuşi, din cauza boalei, a trebuit să întrerupă studiile sale, astfel încît opera sa a rămas incompletă şi multe din problemele turbării aşteaptă şi astăzi rezolvarea.

Este lucru ştiut de toţi că cel dintîi care s-a ocupat serios şi a reuşit în parte a preveni turbarea a fost Pasteur.

La început şi-a îndreptat cercetările în sensul de a descoperi microbul turbării în saliva turbaţilor şi reuşeşte a izola şi cultiva un microb, care mai tîrziu s-a dovedit a fi pneumococul descris de Talamon şi Fränkel. Nu mult timp în urmă, părăseşte însă drumul acesta, pentru a intra în studiul practic şi experimental al turbării, profitînd şi de lucrările precedente şi contemporane, ca ale lui Galtier, Nocard, Brouardel, Beclard, Vulpian, Cornil etc., declarînd pe faţă, că-şi va dirija cercetările asupra turbării, exclusiv către rezultate aplicabile în practică, lăsînd la o parte chestiunile pur ştiinţifice.

Discuţiile academice asupra turbării, lucrările lui Galtier, care reuşeşte să transmită turbarea cîinelui la iepure, cercetările lui Duboué şi Brown-Sequard, după care turbarea se propagă prin sistemul nervos şi se localizează în oarecare puncte ale creierului şi ale măduvei, demonstraţia făcută de Galtier arătînd posibilitatea de a imuniza contra turbării oi şi capre prin inoculare intravenoasă de salivă rabică, au preparat şi ajutat fără îndoială cercetările lui Pasteur, care în acest mod a avut fericita ocaziune de a se ocupa

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cu această chestiune, în timpul cînd se comunicau societăților și Academiei Franceze, lucrări experimentale solide asupra turbării.

Cu toate acestea, rezultatele lui Pasteur, în ceea ce privește turbarea, aparțin manifestațiunilor celor mai admirabile ale spiritului omenesc, căci cercetările anterioare aveau atîtea date greșite, încît a trebuit un experimentator de primul rang și un muncitor extraordinar de conștiincios ca Pasteur, pentru a face să iasă adevărul din acest haos, și lumină din această obscuritate.

Pasteur, în chestiunea turbării, fără a dispreţui rezultatele științifice, mergea deci drept la rezultatele practice, lăsînd de o parte, pentru moment, toate chestiunile pur științifice.

Cu toate acestea, prin lucrările lui Pasteur nici lupta contra turbării cîinelui nu era rezolvată, căci în țările în care existau măsuri severe contra turbării și unde nu exista încă vaccinațiunea antirabică, ca în Germania, turbarea făcea mult mai puține victime decît în Franța, cu toată vaccinarea lui Pasteur.

E greu a judeca opera lui Pasteur după comunicările sale, care reproduc în mod cu totul incomplet rezultatele obținute, fiind totdeauna însoțite de considerațiuni generale și lăsînd numai să se întrevadă lucrarea imensă a lui Pasteur și a colaboratorilor săi.

Trebuie să-l fi văzut la lucru și trebuie să ști a citi printre liniile diferitelor publicații, pentru a putea aprecia justa valoare a rezultatelor obținute.

Drumul făcut de Pasteur pare azi a fi foarte simplu, lipsit de neprevăzutul și de inexplicabilul ce se găsește adesea în istoria marilor descoperiri. Ceea ce pare a fi mai admirabil în aceste cercetări este judecata justă a lui Pasteur, care i-a permis întotdeauna a abandona o direcțiune greșită și a reveni la calea cea dreaptă.

Astfel, am văzut că Pasteur începe prin a căuta microbul turbării, și în două rînduri era pe punctul de a compromite reușita operei sale și a deveni victima principiului enunțat și urmărit cu succes în lucrările sale anterioare, adică de a căuta, înainte de toate, microbul boalei de studiat. În cele din urmă s-a convins că nu se pot face descoperiri după un principiu sau o schemă preconcepută, și pentru viitor se mulțumește a pune înainte utilitatea practică, ca principiu conducător al cercetărilor sale.

O serie de autori distinși au stabilit deja că turbarea este o maladie a centrilor nervoși, localizată mai ales în bulb și în măduvă. Fiind în același timp o maladie contagioasă, era indicat a căuta virusul în centrii nervoşi şi a-l introduce direct în acest centru, pentru a reproduce boala.

Încă înaintea lui, Rossi a produs turbarea prin inocularea substanţei nervoase, dar Pasteur nu avea cunoştinţă de aceste rezultate; neapărat însă, nimeni înaintea lui nu se gîndise la inocularea intracraniană a turbării. Numai prin acest procedeu virusul devenea mai maniabil chiar decît cea mai mare parte a microbilor cultivabili.

Pentru a atenua virusul şi pentru a-l transforma în vaccin, trebuiau încercate procedeele stabilite de Pasteur, pentru a atenua virusurile cunoscute.

Pasteur a încercat în acest scop trecerea virusului prin maimuţă, dar s-a convins că acest procedeu nu e practic; el încearcă diluarea virusului fără nici un rezultat, pe cînd Högyes, mai tîrziu, întrebuinţează acest procedeu cu succes. Din contră, Pasteur afirmă a fi avut succes prin injecţii cu sînge de animale turbate, pe cînd mai tîrziu nici nu mai vorbeşte de aceasta, şi alţii, care au întrebuinţat acest procedeu, nu au reuşit. La această epocă Pasteur studiază mult diferitele forme ale turbării şi el crede a fi stabilit că injecţia în sînge produce turbarea paralitică, pe cînd cea în creier produce turbarea furioasă; că o mică cantitate de virus ar da pe cea din urmă, şi o mai mare cantitate ar da turbarea paralitică etc., fapte, care controlate de alţi autori, nu au putut fi confirmate ca reguli generale.

În fine, se opreşte la uscare, care îi dă o serie regulată de vaccinuri; credea însă că această serie ar fi mult mai regulată decît este în realitate. Încearcă a vaccina prin introducerea virusului în sîngele cîinelui, dar greşeşte din nou, crezînd că este o greşeală a lui Galtier, care a obţinut prin acest procedeu imunizarea oilor. Insistă mult asupra schimbării virusului prin treceri pe diferite animale, afirmă că virusul fix este întărit pentru cîine, ceea ce este inexact, şi ignorează atenuarea virusului fix pentru cîine şi om, precum şi atenuarea virsului produsă de organismul oii. Pasteur a constatat bine că virusul este atenuat trecînd prin organismul maimuţei, dar presupune că nu este de fel atenuat trecînd prin organismul omului, afirmînd, în discuţiunea unui insucces de tratament: „dacă moartea era datorită efectelor virusului inoculaţiilor preventive, durata incubaţiei turbării în urma celei de a doua inoculări (făcută din creierul copilului) la iepuri, ar fi fost de 7 zile cel mult".

Considerînd toate aceste erori, care ar fi rătăcit de la început pe orişicare alt experimentator, trebuie să admirăm încrederea, tenacitatea şi mai ales metoda superioară a lui Pasteur, care, graţie multiplicităţii experimentelor şi a ideilor sale, reuşea totuşi a evita greşelile, sau a le face inofensive.

Dacă Pasteur s-ar fi angajat şi încăpăţînat într-o cale trasată mai dinainte, nu ar fi reuşit niciodată.

Ceea ce ar fi putut să compromită mai mult rezultatul final al lucrărilor era încrederea exagerată pe care o punea Pasteur în datele statistice. Astfel, datele anterioare tratamentului lui Pasteur au dat totdeauna cifre exagerate de morţi după muşcătură. Acelaşi lucru s-a întîmplat pentru muşcaţii din departamentul Senei.

Într-adevăr, nu sînt numai 40—70 de persoane care au fost muşcate într-un an în departamentul Senei, cum afirmă statisticile, ci un număr dublu sau triplu, aşa că nu este un mort pentru 6 persoane, ci unul pentru 20, sau mai multe persoane. De aici reiese că rezultatul primelor inoculaţii preventive a fost mult mai puţin favorabil, adică reducerea mortalităţii era mult mai mică decît credea Pasteur. Acelaşi lucru se poate spune şi pentru rezultatul vaccinării cîinelui. Este mai mult o întîmplare fericită că în mîna lui Pasteur şi a colaboratorilor săi metoda lui a dat rezultate mai favorabile la cîini, căci ceilalţi experimentatori, ca Frisch, Högyes şi eu, am avut rezultate cu mult mai puţin favorabile şi chiar rezultatele lui Bardach, citate de Pasteur, sînt mai puţin favorabile decît ale lui Pasteur. Apoi Pasteur vorbeşte şi de rezultate favorabile obţinute la iepuri cu tratamentul său, ceea ce alţi experimentatori nu au putut confirma.

Insuficienţa rezultatelor obţinute în tratamentul omului a fost explicată de Pasteur într-un mod care a împiedicat mult timp perfecţionarea metodei. Pasteur afirmă anume, că trebuie cel puţin 14 zile după terminarea tratamentului, ca vaccinarea să devie eficace.

Într-adevăr, în faţa primelor rezultate la cîini şi la om, şi mai ales în faţa reacţiunii care s-a manifestat după ce primul entuziasm s-a calmat, a trebuit toată tenacitatea şi puterea de convicţiune a lui Pasteur, pentru a nu se descuraja. La un moment dat, Pasteur se decide a fortifica tratamentul său şi obţine cu acest tratament fortificat rezultate superioare.

Atins de nouă atacuri de apoplexie, el a trebuit să-şi lase lucrarea neterminată, căci nici tratamentul preventiv nu era infailibil, nici turbarea declarată nu-şi găsise remediul său. De-abia acum, tratamentul preventiv emancipîndu-se de procedeul lui Pasteur, a ajuns la oarecare perfecţionare. Dacă această perfecţionare a fost aşteptată atîta timp, cauză sînt greşelile contra cărora a trebuit să lupte Pasteur, mai ales statistica eronată şi un oarecare mod greşit de a calcula insuccesele, arătînd succesul tratamentului într-o lumină prea favorabilă. Astăzi deci, cu drept cuvînt, nu sîntem mulţumiţi de succesul mai mult sau mai puţin discutabil al acestui tratament.

La om, trebuie încă socotit timpul trecut între muşcătura şi începerea vaccinaţiei, şi acela de la începerea vaccinaţiei pînă la introducerea substanţelor virulente active.

Dacă evaluăm acest timp la 20—25 de zile în mijlociu, vom putea scăpa prin vaccinarea pasteuriană numai cazurile în care turbarea se declară mai tîrziu de 25 de zile după muşcătură. Dar statistica ne arată că în cele mai multe cazuri, mai ales la copii şi după plăgi profunde ale capului, turbarea se declară de multe ori mai devreme, şi în acest caz, vaccinarea lui Pasteur va rămîne neputincioasă prin forţa lucrurilor. Rabiologii au fost prin urmare totdeauna preocupaţi a găsi mijloace contra unor astfel de cazuri. S-au întărit la maximum inoculaţiunile pentru a obţine mai repede măduvele virulente, dar succesul a rămas problematic. Pentru a lupta contra acestui inconvenient, care există mai ales pentru persoanele muşcate de lup turbat şi care sucombă cu toate vaccinaţiunile cele mai puternice şi cele mai masive, trebuiau căutate alte căi şi alte mijloace decît cele întrebuinţate de Pasteur.

Nu pot termina fără a insista asupra acelora din descoperirile lui Pasteur în ceea ce priveşte turbarea, care au trebuit să fie lăsate de o parte pentru moment, dar care, desigur, ar fi fost reluate, dacă Pasteur nu s-ar fi îmbolnăvit.

Mai întîi, este frumoasă constatarea că turbarea experimentală se poate vindeca la cîine şi la iepure; cîinele poate prezenta simptomele turbării şi apoi să se vindece pentru cîteva zile şi săptămîni, după care timp turbarea poate să-şi reia cursul şi să omoare animalul. Aceste fenomene au fost constatate în mod mai regulat la găină.

Îmi pare că aceste constatări, care sînt în perfect acord cu febra premonitorie descrisă de mine, vor servi de bază pentru alte rezultate practice, care ajung poate la vindecarea turbării declarate.

Deşi experimentele pentru a proba că sîngele trebuie să fie propagatorul virusului nu au dezlegat definitiv chestiunea inoculaţiunii şi propagaţiunii incete a virusului, totuşi aceste experienţe au probat că în inoculaţia de acest fel, virusul nu lucrează prin ţesutul infectat, dar că circulînd în sînge, se opreşte undeva pentru a purcede de aici la o propagare lentă către centrii nervoşi.

Este interesant a constata că prin inocularea cu sînge turbarea se produce mai regulat și mai repede, și că în acest caz virulența centrilor se produce în mod diferit decît după injecțiunea intracraniană, măduva fiind în acest caz cea dintîi atinsă.

2. PROBLEME PRIVITOARE LA ETIOLOGIA TURBĂRII

În cele ce urmează se rezumă pe scurt opera lui Pasteur în ceea ce privește turbarea. Pe lîngă descoperirea virulenței substanței nervoase a animalelor turbate și deci a posibilității de a transmite turbarea cu siguranță, constatarea posibilității de a imuniza prin introducerea substanțelor rabice atenuate, sînt neapărat descoperiri de cea mai mare valoare. Cu toate acestea, chiar principiul vaccinațiunii antirabice a fost pus la îndoială. Într-adevăr, în timpul din urmă un mare număr de autori distinși s-au ocupat cu turbarea, găsind de multe ori rezultate contrazicătoare și care nu concordă cu cele stabilite de Pasteur. Astfel chestiunea etiologiei turbării este azi mult controversată. Am văzut că Pasteur a crezut un moment că a descoperit microbul turbării ; de asemenea mai mulți autori descriu tot felul de coci sau bacili, afirmînd că ar fi paraziții boalei. Anume, Bruschettini descrie un bacil, afirmînd că ar produce paralizii la iepuri întocmai ca virusul turbării, însă nu s-a putut produce turbarea furioasă și nu s-a putut, cu acest bacil, vaccina în contra turbării. Încă mai înainte, am reușit să produc turbare cu cultura diferiților microbi. Presupunînd deci că nu este admisibil ca să existe mai mulți microbi ai turbării, trebuie presupus că pe lîngă acești microbi, există niște organisme invizibile, putîndu-se cultiva în anume condițiuni în simbioză cu anume microbi, și că acești microbi invizibili ar produce turbarea. Într-adevăr, Remlinger a arătat că virusul rabic se poate filtra prin filtre ; și eu am constatat că virusul trece prin acele filtre prin care mai trec și bacili vizibili, foarte mici însă, astfel încît se poate stabili că microbul turbării trebuie să aibă o mărime de 0,1—0,2 μ. Cu toate acestea, am găsit în interiorul celulelor nervoase, în turbare, niște formațiuni rotunde hialine, descrise mai tîrziu de Negri și considerate ca parazitul turbării, cu toate că sînt mult mai mari decît mărimea presupusă a virusului filtrabil al turbării. Negri și Volpino presupun că există corpusculi ai lui Negri mult mai mici, însă numai cercetările mele au arătat că acești corpusculi ai lui Negri nu se comportă ca paraziți, nu se găsesc acolo unde sînt leziunile turbării şi de unde provin simptomele boalei, ci se găsesc în celule relativ bine conservate şi în regiuni care nu au raport cu turbarea. Am găsit însă nişte corpusculi foarte fini în interiorul chiar al celulelor distruse din regiunile unde se produc simptomele turbării. Aceşti corpusculi corespund cu mărimea virusului filtrabil şi pot fi grupaţi într-o clasă care ocupă locul între bacterii şi protozoare, şi au fost numite *Clamydozoa.*

Corpusculii lui Negri, după mine, ar putea fi atare paraziţi incapsulaţi în regiunile în care celulele sînt mai rezistente.

Încercarea lui Marie de a explica corpusculii lui Negri prin acţiunea unor toxine rabice nu este încă bazată pe nici o experienţă şi nici pe analogie, căci nu ştim sigur dacă celulele nervoase conţin toxine; ştim însă că acestea conţin virusul sau parazitul, şi nu este deci probabil ca toxinele singure să producă atare formaţiuni în interiorul celulelor. Neapărat că acest parazit lucrează prin substanţe chimice, dar nu este mai puţin adevărat că în turbare, această acţiune chimică este strîns legată de prezenţa microbului.

Anul trecut, un domn preparator al Institutului de bacteriologie a publicat nişte cercetări, din care reiese că s-ar găsi foarte des în centrii nervoşi ai animalelor turbate un bacil, care inoculat la animale, ar produce o boală analogă cu turbarea. Acest bacil, după cercetările noastre, aparţine la grupul bacilului *subtilis,* şi graţie sporilor săi, rezistă la temperatura de 100°. Autorul zice că bacilul se găseşte la animale numai înainte de a se declara simptomele turbării, şi numai la om s-ar găsi în timpul turbării, şi anume, în lichidul cefalorahidian. Aceste afirmări trebuie neapărat controlate din nou, căci nu înţelegem pentru ce numai la om se poate găsi microbul în turbarea declarată, şi pentru ce s-ar găsi în lichidul cefalorahidian, care după cei mai mulţi autori nu este virulent. Într-adevăr, noi nu am găsit acest bacil în nici un caz de turbare, nici chiar înaintea manifestării boalei.

Autorul mai constată că acest bacil produce boala la iepuri, cobai şi cîini prin inoculaţii subcutane, intramusculare sau intracerebrale, şi că după inoculaţiunea subcutană, animalele ar muri după 15 zile pînă la 3 luni; pe cale intraoculară în 12—20 de zile şi pe cale intracerebrală în 7—15 zile. Am repetat aceste experienţe cu bacilul care ni s-a pus la dispoziţie de autor, însă fără succes. Inoculînd doze foarte diferite, la peste 100 de animale: iepuri, cobai, cîini, şoareci, nici într-un singur caz nu s-a produs boala caracteristică cu paralizie, 7—15 zile după inoculare. În rare cazuri s-au produs paralizii, dar de obicei foarte tîrziu, întocmai cum se produc de multe ori şi în urma intoxicaţiunilor sau a trepanaţiunii cu substanţe puţin toxice sau infecţioase de diferite naturi, aşa cum se produce de exemplu, după o injecţie de produse ale substanţei nervoase normale. În aceste puţine cazuri (4) în care iepurii au murit cu simptome de paralizie, am examinat centrii nervoşi şi nu am găsit acolo nici nodulii rabici, nici corpusculii lui Negri. Creierul fiind injectat la alte animale, nu a dat moarte cu paralizie.

Acest autor mai afirmă din contra că animalele lui moarte prin paralizie ar produce boala în serii constante, oricare ar fi calea de inoculare. Pretinde mai departe că centrii nervoşi ai acestor animale nu mai produc boala la iepurii care au fost imunizaţi contra turbării, pe cînd iepurii care nu au fost imunizaţi, au murit.

Microbul ar fi aglutinat prin serul antirabic, ar da seroreacţiunea pozitivă şi ar produce devierea complimentului, *astfel încît după cercetările autorului, nu ar trebui să existe nici cea mai mică îndoială că acel bacil, ar fi bacilul turbării.*

Noi nu am putut să confirmăm toate aceste afirmaţiuni şi mai cu seamă, am constatat că toţi 7 cîini inoculaţi prin trepanaţie cu doze concentrate sau mai diluate din acest bacil, sînt sănătoşi şi azi, după 8 luni, pe cînd toţi cîinii inoculaţi prin trepanaţie cu turbare, mor de turbare. De asemenea şi 33 de şoareci inoculaţi cu bacilul sau creierul animalelor moarte, au rămas în viaţă. În fine, am constatat că bacilul acela nu a produs turbare în urma inoculării la 22 de cobai şi 40 de iepuri de casă, cu toate că unii din ei mor în urma injecţiunii bacilului, însă fără simptome de turbare şi fără ca substanţa lor nervoasă să fie virulentă, iar bacilul însuşi, injectat în creier în mare cantitate, posedă oarecare toxicitate. Am trepanat din creierul animalelor moarte alţi cobai sau iepuri, care însă au rămas sănătoşi după un timp de mai mult de o lună. Cum însă cobaiul este foarte sensibil la turbare şi trecerea prin cobai face ca virusul să se întărească repede, ar fi trebuit neapărat ca virusul trecînd prin cobai, noul animal inoculat să moară mai repede, dacă ar fi fost turbare.

Cum eu nu pot admite că toate cercetările noastre cu acest bacil la atîtea animale să fi fost greşite, pe cînd toate trepanaţiunile rabice care se fac la noi zilnic, dau întotdeauna rezultate exacte, neapărat trebuie să recunoaştem că stăm înaintea unei probleme greu de explicat.

Pe de o parte, autorul găseşte bacilul în foarte multe cazuri, pe cînd noi căutînd a proceda întocmai şi examinînd un mare număr de cazuri de turbare în acelaşi mod, nu am găsit niciodată acest bacil, nici la om, nici la animale, precum nu l-a găsit nici un alt autor. Pe de altă parte, acest bacil aparţine la un grup foarte frecvent, se găseşte foarte uşor în aer, pe toate obiectele. Se impune deci părerea că acest bacil nu produce turbare, dar că este căzut din greşeală pe mediile de cultură ale autorului. Pe de altă parte, este greu a admite că un microb aşa mare şi aşa uşor de cultivat, care nu trece prin filtru precum trece virusul rabic, a putut scăpa tuturor autorilor competenţi, care s-au ocupat pînă acuma cu turbarea. Tot astfel de contraziceri există între afirmaţia autorului, că microbul ar produce întotdeauna simptomele turbării şi că din animalele moarte se poate din nou transmite boala, şi între cercetările noastre pe mai mult de 100 de animale de diferite feluri, la care, inoculînd microbul în modul indicat de autor, după diferite metode din cele mai eficace, nu am putut produce turbarea, în nici un caz.

În foarte puţinele cazuri de paralizie ce am observat după injecţiunea microbului, nu s-a probat că acestea ar fi de natură rabică; din contra, inoculînd mai departe alte animale din creierul celor moarte, niciodată nu am putut produce moartea prin turbare.

Cum am putea atunci să explicăm această contrazicere? Neapărat, dacă am presupune că autorul a afirmat lucruri inexacte, că nu este exact că bacilul se găseşte de foarte multe ori în turbare; dacă am presupune că nu este exact că toate animalele inoculate cu bacil au murit fără excepţie cu paralizii şi că centrii nervoşi ai acestor animale au fost din nou virulenţi; dacă în fine, am presupune că o dată, unul din cîinii de experienţe ai autorului a fost în incubaţiune de turbare, cînd a fost cumpărat, şi că turbarea declarîndu-se, a fost luată ca boală produsă de bacil; sau că din greşeală, s-a confundat un cîine inoculat cu turbare cu altul inoculat cu bacil, şi că dintr-un atare animal, s-a continuat seria de animale care au fost inoculate cu turbare, atunci neapărat s-ar explica uşor această problemă.

Autorul afirmă că bacilul său dă cu serul antirabic reacţiunea de fixaţiune, dar acest fapt nu are valoare, ştiindu-se că serul antirabic cu emulsiunea rabică virulentă nu dă întotdeauna această reacţiune şi o dă şi cu substanţe nerabice.

În tot cazul, faţă de cercetările noastre de control, nu putem admite că o boală avînd toate caracterele turbării s-ar putea produce prin inoculaţiunea unui bacil mare din grupul *subtilis* şi, din contra, toate experienţele noastre pledează pentru a admite că parazitul turbării este foarte mic şi probabil de natură animală, cum ar fi corpusculii descrişi de mine.

3. ÎN CE ORGANE SE GĂSEŞTE VIRUSUL RABIC

Altă problemă este: *care sînt organele* unde se găseşte virusul turbării? Într-adevăr, s-a constatat că în afară de sistemul nervos central, virusul se găseşte în nervi mai mari — dar cum am arătat, nu întotdeauna — apoi în glandele salivare, în pancreas, în bulbul ocular, de multe ori în capsula suprarenală.

În ceea ce priveşte virulenţa salivei, cercetările mai noi au arătat că saliva nu este întotdeauna virulentă. Poate însă să fie virulentă mai multe zile înaintea manifestării boalei; saliva omului, în cele mai dese cazuri, nu a fost virulentă. În cele din urmă, Fermi afirmă că saliva cîinelui nu poate infecta şoarecii şi şobolanii, pe cînd muşcătura de şobolan poate să producă turbarea la alte animale. Aceste cercetări sînt importante pentru a se putea judeca dacă un cîine sănătos poate să dea turbare, precum şi dacă muşcătura unui şobolan sau şoarece este periculoasă. Într-adevăr, trebuie să recunoaştem că aceste moduri de infecţiune sînt posibile; dacă rezultatele cercetărilor erau de multe ori contrazicătoare, aceasta — după cercetările mele — depinde de metodele întrebuinţate. Într-adevăr, cei mai mulţi autori vorbesc numai atunci de turbare experimentală, dacă animalul injectat a murit de turbare, o lună, cel mult două, de la injectare, şi lucrîndu-se mai mult cu iepuri. Am arătat însă, că un virus atenuat poate să producă oarecare semne de turbare, fără ca animalul să moară de turbare. În acest caz, animalul arată din 6 în 6 zile o febră caracteristică, împreună cu o scădere de greutate şi cu o stare de iritaţiune.

Am numit acest fenomen febră premonitorie sau turbare cronică atenuată. Prin această febră, am putut constata că nu numai saliva este aproape întotdeauna virulentă — avînd însă de multe ori o virulenţă atenuată — dar că şi alte organe, reputate ca nevirulente, şi în special sîngele este de multe ori virulent, ceea ce de altfel a fost constatat în urmă şi de Marie.

De asemenea, am constatat că şi splina, după inoculaţia virusului în sînge, posedă un grad oarecare de virulenţă. Altă metodă mai sensibilă decît cele obişnuite şi pe care am recomandat-o de mult, este inoculaţiunea cobaiului. În fine, s-a afirmat de Loete şi Conradi că animalele ar trebui observate mai mult timp decît se obişnuieşte, pentru că, după inocularea unui virus slab, acesta poate să dea turbarea după multe luni sau chiar după un an.

Această din urmă metodă nu este însă practică, deoarece animalele de laborator, mai ales iepurii, nu trăiesc mult timp în laborator, încît mor de difterie sau alte boli, ca paralizii, caşexii sau în mod subit, în care caz nu este totdeauna uşor de a ne convinge dacă au murit de turbare, căci inoculînd de la aceste animale, altele, acestea iar pot trăi mult sau pot să moară în mod accidental.

4. MODUL DE INFECŢIUNE

Este neîndoios faptul că infecţiunea substanţei nervoase din creier produce sigur turbarea. Mai cu seamă virusul fix produce boala foarte repede, în acest mod de infecţiune. Însă, acelaşi virus este puţin eficace dacă se injectează sub piele. Indiferent cît de mare este cantitatea introdusă sub piele, cu atît este virusul mai inofensiv. Cu totul altfel se comportă virusul de stradă, care introdus sub piele produce turbarea mult mai regulat, şi cu atît mai sigur, cu cît canitatea virusului injectat este mai mare.

Acest paradox în aparenţă se explică prin faptul că virusul fix conţine mai multă substanţă vaccinantă, încît inoculîndu-se o cantitate mai mare, şi deci mai multă substanţă vaccinantă, aceasta ar împiedica manifestarea turbării.

Altă întrebare este dacă prin ingestiune se poate infecta sau imuniza cineva de turbare. Acest lucru a fost negat de Nocard, eu însă am arătat că în anumite împrejurări se poate produce boala. Nocard neagă că s-ar putea vaccina contra turbării prin ingestiunea substanţelor rabice; am arătat însă în urmă că toţi cîinii care au ingerat mai mult timp cantităţi mari de substanţe rabice, devin imuni. Acelaşi lucru l-a dovedit şi Fermi pentru şobolani.

5. TOXINA RABICĂ

Turbarea are oarecare asemănare cu tetanosul, care lucrează de asemenea asupra centrilor nervoşi. O deosebire esenţială între aceste boale este că creierul tetanic nu produce tetanosul, pe cînd creierul rabic produce turbare. Există deci în creierul rabic, virusul rabic. Cu toate acestea, mi-am pus întrebarea dacă în acest virus nu există o substanţă otrăvitoare şi am dovedit aceasta pe cale experimentală, arătînd că substanţa nervoasă în care s-a distrus virusul rabic prin căldură sau antiseptice, sau s-a eliminat prin filtrare, păstrează calităţi toxice, care se manifestă prin aceea că, animalele injectate cu aceste substanţe mor de multe ori prin paralizii sau în urma unei caşexii generale, fără ca creierul lor să fie virulent. Am arătat deci, că substanţa nervoasă în care s-a distrus virusul nu devine inofensivă, ci, din contra, pare a fi mai toxică decît substanţa nervoasă virulentă. Astfel, am arătat într-una din şedinţele academiei că fenomenele paralitice se produc mai uşor cu substanţe a căror virulenţă este abolită, decît cu substanţe virulente atenuate. Aceasta se poate explica, prespunînd că există o otravă în interiorul parazitului turbării, care devine liberă prin distrugerea parazitului. Am arătat că aceste substanţe nevirulente sînt eficace pentru imunizarea în contra turbării.

Este însă exagerat dacă Fermi afirmă că toxinele ar fi tot aşa de eficace, sau chiar mai eficace în tratamentul antirabic decît substanţele virulente, căci cercetările mele au arătat contrariul, şi anume, că numai substanţe care sînt la limita virulenţei pot fi întrebuinţate ca vaccinuri destul de eficace; aşa spre exemplu, substanţa nervoasă rabică încălzită la 50—60—65°C, la care microbul este ucis, reprezintă un vaccin bun, pe cînd o substanţă încălzită la 80° are puţine calităţi vaccinante. Cercetările lui Fermi, făcute cu un virus amestecat cu acid fenic, care de asemenea omoară virusul, au condus pe acest autor la întrebuinţarea acestei metode pentru tratamentul antirabic la om. Cercetările noastre făcute împreună cu dl. Bobeş arată că acest amestec este foarte inegal ca acţiune şi nu este deci recomandabil a se servi de el pentru tratamentul antirabic.

O chestiune de mare importanţă este dacă substanţa nervoasă normală conţine substanţe toxice şi dacă toxicitatea creierului în turbare nu este datorită substanţelor toxice din creierul normal. Într-adevăr, Marie a arătat că prin filtrare se pot cîştiga din creierul normal substanţe toxice. Însă, chiar Marie s-a convins că acestea sînt departe de a avea acţiunea toxică a creierului rabic.

Şi mai importantă este chestiunea dacă se poate vaccina în contra turbării cu ajutorul substanţei nervoase normale. Am arătat într-adevăr, de mult, că există această posibilitate, însă numai cu condiţiunea ca creierul să fie introdus în mare cantitate în animale, în acelaşi timp sau puţin timp după ce s-a introdus virusul rabic atenuat. În acest mod am putut scăpa mai mulţi cîini de turbare.

Aceste cercetări au fost reluate de mai mulţi autori, însă cu rezultat puţin doveditor. Aujeszky a produs o întîrziere a manifestării turbării prin injecţiuni de substanţă nervoasă normală. Fermi arată în timpul din urmă că la şobolani şi şoareci, la care injecţia sub piele a virusului produce turbare cu siguranţă, dacă li se injectează substanţa nervoasă normală în repetate rînduri, animalele nu mai mor. Ceea ce este mai curios, acest autor afirmă că nici substanţa griză singură, nici cea albă, nu au nici un efect, ci numai amîndouă amestecate. Fermi încheie deci că Pasteur s-a înşelat cînd a presupus că pentru tratamentul antirabic trebuie injectate substanţe rabice, şi că ar fi destul să se injecteze substanţe nervoase de la animale sănătoase.

Dacă Fermi ar avea dreptate, neapărat toată lucrarea lui Pasteur în ceea ce priveşte turbarea ar fi greşită, însă aşa se vede că Fermi exagerează. Cercetările mele au arătat că acţiunea substanţei nervoase normale este mult mai slabă decît acţiunea substanţei nervoase rabice. Acum în urmă, Krause de la Viena a repetat cercetările lui Fermi şi nu a putut imuniza şobolani cu substanţă nervoasă normală. Însă, nici aceste cercetări nu sînt doveditoare, căci toţi aceşti autori nu spun dacă au întrebuinţat substanţa albă sau griză şi dacă au aşteptat 20 de zile după injecţiunea animalelor cu substanţă nervoasă, înainte de a le injecta cu turbare. Aceasta este însă o greşeală, căci substanţa nervoasă normală nu lucrează ca un adevărat vaccin, ci, cel puţin după concepţiunea mea, numai atîta timp cît circulă în organism, aşa încît după 20 de zile substanţa nervoasă nu se mai găseşte în organism în stare eficace, şi deci, animalele capătă turbare. Neapărat aceste cercetări vor trebui reluate.

6. SERUL ANTIRABIC

Să-mi fie permis a reveni încă o dată asupra serului antirabic. Acest ser, cum se ştie, este primul ser întrebuinţat în contra unei boli infecţioase naturale şi a fost descoperit de mine în anul 1889. Am arătat că serul din sîngele unui animal imunizat poate transmite imunitatea la alte animale. Într-adevăr, prin injecţiuni de ser de cîine imunizat, am putut în mai multe rînduri imuniza cîinii, care mai în urmă nu au putut fi infectaţi cu turbare.

M-am convins însă, că acest ser are o acţiune puţin sigură. Mai mulţi autori care au încercat să vaccineze cu acest ser nu au reuşit, ceea ce de altfel mi s-a întîmplat şi mie. Este însă clar că în această chestiune cîteva rezultate pozitive probează mai mult decît nenumărate încercări negative. Nu este îndoială că serul antirabic este eficace contra turbării. Am arătat în tot cazul că încercînd un tratament comparativ, întrebuinţînd în 1891 metoda lui Pasteur pe de o parte şi metoda combinată cu ser, pe de altă parte, oamenii trataţi cu metoda combinată au fost salvaţi, pe cînd dintre cei trataţi numai după metoda lui Pasteur, mai mulţi au murit de turbare.

Am arătat mai departe că, combinaţiunea acestui tratament nu trebuie făcută astfel ca să se neutralizeze cu totul substanţele nervoase, căci cu un atare virus contrabalansat nu se poate vaccina. Trebuie ca virusul să fie în cantitate mai mare, pentru ca vaccinaţiunile să se producă. Acest principiu descoperit de mine a fost întrebuinţat de Remlinger şi Marie de mai mulţi ani la Institutul Pasteur pentru tratamentul oamenilor muşcaţi. Remlinger întrebuinţează această metodă şi pentru vaccinarea cîinilor.

Este deci sigur că serul antirabic are o acţiune vaccinantă şi că este foarte util pentru tratamentul antirabic, contribuind mult la asigurarea succesului acestui tratament.

Este o onoare pentru ţara noastră că descoperirile făcute la institutul nostru asupra turbării au fost întrebuinţate la toate institutele antirabice şi că pe ele se bazează chiar tratamentul modern, întrebuinţat la Institutul Pasteur de la Paris.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DESPRE ACŢIUNEA SUBSTANŢEI NERVOASE NORMALE ÎN TURBARE

În 1892, unul din noi (Babeş) comunicase Academiei de medicină prin intermediul lui Const. Paul, rezultatele cercetărilor sale cu privire la vaccinarea împotriva turbării cîinilor prin substanţă nervoasă normală.

Trei cîini fuseseră trataţi timp de 2 zile cu emulsie de măduvă normală de oaie, trecută prin hîrtie de filtru. Aceste animale, precum şi cîinii martori, au fost apoi infectaţi pe cale intracraniană cu virusul nostru fix de 2 zile. Cîinii trataţi în prealabil cu substanţă nervoasă normală, au mai primit, după operaţie, încă timp de 10 zile consecutive, aceeaşi cantitate de substanţă nervoasă normală. Cîinii martori şi unul dintre cîinii trataţi, au sucombat de turbare, pe cînd ceilalţi doi au supravieţuit.

Aceste experienţe au fost apoi repetate şi au făcut obiectul unei alte comunicări, prezentată în faţa Academiei de ştiinţe, în martie 1898 [1]).

Calabrese şi Marie, repetînd aceste experienţe, nu au avut rezultate pozitive, pe cînd în experienţele lui Aujeszky se observă o acţiune imunizantă incontestabilă a substanţei nervoase normale. Însă experienţele lui Calabrese, Aujeszky şi Marie au fost făcute în condiţiuni diferite de ale noastre. Noi, într-adevăr, am întrebuinţat virus atenuat, căci valoarea imunizantă a substanţei cerebrale normale este inferioară aceleia a tratamentului lui Pasteur. Rezultatele acestor autori nu pot fi deci comparate cu ale noastre.

---

[1]) Babeş, *Tratamentul turbării prin substanţa nervoasă normală*, Acad. des Sciences, 1898, 28 martie (N.A.).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În ultimul timp, Fermi afirmă că el poate imuniza mai ușor șoarecii împotriva turbării prin substanța nervoasă normală, decît prin tratamentul lui Pasteur.

Însă rezultatele lui Fermi au fost contrazise de Kraus, Fujami și Krajeșkin. Noi am întreprins atunci noi cercetări în această chestiune, urmînd tehnica utilizată de Fermi.

Am experimentat pe 140 de șoareci, 24 de cobai, 24 de iepuri și 6 ciini. Reproducem cîteva din rezultatele noastre:

a) Șase șoareci au fost infectați pe cale subcutanată cu 0,2 cc dintr-o emulsie de 1/5 dintr-un bulb de ciine mort de turbarea de stradă. Patru cobai au primit simultan sub piele 0,25 cc din aceeași emulsie.

Toți șoarecii au sucombat între a 22-a zi și a 30-a zi, prezentînd paralizia trenului posterior și o conjunctivită purulentă. Dintre cobai, numai doi au sucombat: unul a 22-a zi, celălalt a 23-a zi, cu fenomene de apatie și pareză.

b) Doisprezece șoareci infectați în același fel cu virus fix din București, sucombă toți a 8-a și a 9-a zi după infecție, prezentînd paralizia și conjunctivita caracteristice.

c) Șase șoareci și patru cobai infectați în același mod au fost tratați 24 de ore mai tîrziu prin metoda noastră de tratament antirabic, adică primind timp de 17 zile cite 0,25 cc de măduvă uscată timp de 5–6 zile. Toți șoarecii, cu excepția unuia singur, au rezistat. Dintre cobai, doi au murit de turbare, a 38-a și 39-a zi după infecție.

d) Zece șoareci și patru cobai au fost infectați în același mod și tratați apoi, începînd după 24 de ore după infecție, cu injecții subcutanate de bulb proaspăt de oaie.

Fiecare animal a primit timp de 17 zile, de la 0,2—0,25 cc dintr-o emulsie de măduvă normală, diluată 1/10 în soluție fiziologică. În timpul tratamentului a sucombat un șoarece și un cobai, cu simptome de slăbiciune progresivă.

Patru șoareci și doi cobai au mai sucombat între a 3-a zi și a 15-a zi după tratament, cu simptome de turbare care au durat 2—3 zile.

Unul din noi (Babeș) în colaborare cu Tălășescu constatase că se puteau vaccina ciinii contra turbării, dîndu-le să ingereze o mare cantitate de substanță nervoasă rabică [1]).

---

[1]) Babeș și Tălășescu, *Studii asupra turbării*, Ann. de l'Inst. Pasteur, VII (N.A.).

Repetînd experienţele noastre, însă întrebuinţînd substanţă nervoasă normală, Fermi a găsit că prin această metodă, se puteau imuniza şi şoarecii împotriva unei infectări ulterioare cu virus fix.

Iată rezultatele experienţelor noastre de control, conformîndu-ne indicaţiilor lui Fermi: opt şoareci au primit zilnic un gram de creier de oaie în hrana lor, şi aceasta timp de 25 de zile. A doua zi, toţi au fost inoculaţi cu 0,2 g virus de stradă la 1/5, în injecţii subcutanate.

a) Cinci şoareci au sucombat între a 17-a şi a 20-a zi după injecţie, cu simptomele turbării, pe cînd 3 au supravieţuit.

b) Trei şoareci injectaţi în acelaşi timp şi care serveau de martori au sucombat de asemenea.

Repetînd această experienţă pe zece alţi şoareci hrăniţi cu substanţă nervoasă normală, numai patru au rezistat injecţiei cu virus de stradă. Am încercat să imunizăm şoarecii prin injecţia de virus fix. Şapte şoareci au primit în fiecare zi virus fix proaspăt, amestecat în orz. Fiecăruia din aceste animale i s-a dat 0,5 g de substanţă nervoasă pe zi. Toţi şoarecii au murit între a 9-a şi a 15-a zi, cu simptomele caracteristice ale turbării. Emulsia din creierul lor a produs turbarea în 8 zile la iepurele injectat subdural. Experienţa repetată pe 16 alţi şoareci a dat acelaşi rezultat.

Din această experienţă rezultă:

1. Că virusul nostru fix se apropie ca virulenţă pentru şoareci, de virusul din Sassari. El omoară cu siguranţă şoarecii, chiar fiind administrat prin injecţii.

2. Că posibilitatea imunizării contra turbării prin substanţa nervoasă normală, demonstrată de unul din noi (Babeş) pentru cîine, există şi pentru şoareci.

3. Că putem face refractari contra injecţiei subcutanate cu virus de stradă, aproape jumătate din şoarecii trataţi prin injecţia sau ingestia de substanţă nervoasă normală.

4. Rezultatele noastre sînt deci cu mult inferioare celor obţinute de Fermi.

5. Deoarece tratamentul şoarecilor prin metoda antirabică (metoda pasteuriană modificată) dă pentru şoareci rezultate bune, putem confirma afirmaţia făcută de unul din noi în 1898, că imunitatea antirabică se poate produce prin substanţa nervoasă normală, însă ea dă rezultate mai puţin bune decît metoda pasteuriană modificată.

A DOUA CONFERINȚĂ INTERNAȚIONALĂ PENTRU STUDIUL ȘI COMBATEREA LEPREI

Ținută la Bergen (Norvegia) în 16—19 august 1909 și participarea Romîniei la această conferință

A doua conferință internațională pentru studiul leprei s-a întrunit în urma invitației personale din partea guvernului norvegian și a savanților care s-au ocupat în special cu studiul leprei.

Deodată cu invitația, am primit și însărcinarea de a refera la acest congres despre „Lepra în Romînia" și despre „Reacțiunile specifice ale leprei".

Am întreprins deci în vederea conferinței un studiu amănunțit asupra acestei boale, avînd în vedere mai cu seamă schimbările și progresele realizate în ceea ce privește lepra, de la prima conferință care a avut loc la Berlin în anul 1897.

Am avut onoarea a întreține academia cu altă ocaziune despre istoricul leprei în Romînia; acum mă mărginesc a reaminti că, deși se știe de mult că lepra există în Romînia, este însă meritul mult regretatului nostru coleg dr. N. Kalinderu, de a fi dat cel dintîi o statistică exactă a boalei și de a fi întreprins în colaborare cu mine cercetări științifice asupra leprei în Romînia.

Conferința de la Bergen avînd loc la 16 august 1909, am plecat la sfîrșitul lui iulie, pentru a putea vizita încă în sezonul cald centrul și coasta apuseană a Norvegiei, unde există încă lepra. Frumusețea și starea înaltă de cultură a acestei regiuni pînă deunăzi erau puțin cunoscute, fiind greu accesibile. Numai anul trecut s-a deschis calea ferată de la Bergen, care traversează Norvegia, trece prin cele mai variate și cele mai mărețe priveliști, printre nenumărate tunele, fiorduri, cascade, lacuri, gheţare, alternînd cu o vegetaţiune abundentă de o verdeaţă de smarald şi cu casele cultivatorilor semănînd cu vile moderne; am vizitat fiordurile cu oraşele vechi, curţile şi proprietăţile frumoase ale cultivatorilor; am admirat neîncetat înalta cultură şi igiena perfectă, chiar a poporului, şi mi-am putut da seama că acestea sînt cauzele principale care au făcut ca lepra să dispară aproape din Norvegia, care a devenit ţara cea mai igienică şi cu cea mai mică mortalitate din lume. Am găsit desfiinţate cele mai multe leprozerii, din Molde, din Trontheim, din Bergen şi destinate combaterii unei alte boli teribile, adică tuberculozei, care înlocuieşte astăzi flagelul leprei din timpurile vechi.

Deci, pe cînd la noi, lepra rămîne staţionară sau se înmulţeşte chiar, în alte ţări civilizate se observă, din contra, descreşterea continuă a cazurilor. Mai cu seamă în Norvegia, graţie unui sistem de izolare riguroasă, creîndu-se un serviciu special pentru combaterea leprei, numărul leproşilor a scăzut în mod rapid. Pe cînd în anul 1856, erau pe coasta apuseană a ţării mai mult de 2 800 de leproşi şi în multe ţinuturi — spre exemplu în acela de la Bergen — printre 50 de oameni unul era lepros, în anul 1907 numărul leproşilor nu era mai mare decît în Romînia, adică de 438 de cazuri.

Cum lepra dispare prin curăţenie, prin igiena generală, prin izolare, pentru care descoperirea cazurilor este prima condiţiune, trebuie să atribuim acestor factori aproape dispariţiunea acestui flagel din Norvegia. Mai cu seamă în timpul din urmă, cea mai mare parte a leproşilor stau izolaţi în azile, astfel încît în anul 1907, 204 de leproşi erau izolaţi acasă şi 234 de leproşi în azile. Şi de aici rezultă deci, justificarea cererii pe care am formulat-o la această conferinţă şi la care au aderat mai cu seamă membrii francezi şi germani, că pentru a combate lepra cu succes, majoritatea leproşilor trebuie internaţi în azile potrivite.

Raportul meu *asupra numărului leproşilor şi repartiţiunea leprei în Romînia,* înaintat conferinţei, se rezumă la cele următoare:

D-nii N. Kalinderu şi Petrini Paul au prezentat la prima conferinţă a leprei în 1897 o listă nominală de 169 leproşi şi au constatat 208 cazuri de lepră. Se constatase că există două mari focare, unul în Carpaţii de Sud, altul în Delta Dunării. În afară de aceste focare, mai sînt un număr de leproşi răzleţiţi în lungul Dunării, precum şi mici focare izolate.

În capitală, [la] Bucureşti, de asemenea s-au constatat vreo 10 leproşi.

Această statistică a fost incompletă, deoarece tocmai în părţile puţin accesibile ale Carpaţilor, aproape de frontiera Ungariei, precum şi în părţile mlăştinoase ale Dobrogei, leproşii scapă observaţiunilor medicale, deşi legea sanitară din 1898 obligă pe medici a declara cazurile la ei acasă. Medicii au fost obligaţi a veghea asupra familiei lor, pentru a putea observa primele semne ale leprei. Altă dificultate în stabilirea numărului exact al leproşilor, rezidă în dificultatea diagnosticului unor cazuri de lepră nervoasă.

Judeţ	Morţi de la 1897 — 1903	Morţi de la 1903 — 1908	Judeţ	Morţi de la 1897 — 1903	Morţi de la 1903 — 1908
Argeş	16	12	Olt	2	5
Brăila	1	4	Prahova	1	—
Buzău	5	3	Tecuci	2	—
Constanţa	4	2	Teleorman	5	12
Dîmboviţa	1	5	Tulcea	22	34
Dolj	9	12	Vîlcea	5	51
Gorj	6	3	Vlaşca	6	8
Ialomiţa	4	2	Leprozerie	21	?
Ilfov	1	8	Romanaţi	—	6
Mehedinţi	16	5	Tutova	—	1
Muscel	6	15			

Leproşii pînă la finele anului 1908 sînt următorii:

	Vii		Morţi	
	În decembrie 1903	în 1908	1897 — 1903	1903 — 1908
Azil	20	39	?	?
Tulcea	36	46	22	34
Brăila	7	1	1	4 Focarele de la
Constanţa	4	6	4	2 Dunărea de Jos şi
Covurlui	3	4	—	— Deltă
Total	70	*96*	27	*40* Total *136*
Vîlcea	26	48	20	51
Buzău	7	3	5	12
Muscel	28	14	5	15 Focarele
Dolj	17	19	6	12 Carpaţilor
Mehedinţi	25	20	15	15
Dîmboviţa	9	12	1	5
Gorj	—	8	6	3
Argeş	27	34	16	12
Total	139	*158*	74	*125* Total 283

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Iată mişcarea leproşilor de la prima conferinţă a leprei din 1897. În anul conferinţei au fost în viaţă aproape 200 de leproşi ; în urmă au murit următorii :

Se vede deci, că la sfîrşitul anului 1908, lepra este rară în Moldova (6 cazuri), răspîndită în Cîmpia Valahiei (85 de cazuri) şi că există două focare leproase : unul în Delta Dunării şi la Dunărea de Jos (96 de cazuri) şi altul în Carpaţii de Sud (158 de cazuri).

Rezultă din această statistică, că numărul leproşilor care a crescut de la prima conferinţă pînă la 1903, de la 208 la 277 de cazuri, prezintă o augmentare la finele anului 1908, la 345 de cazuri.

	Vii		Morţi	
	În decembrie 1903	în 1908	1897–1903	1903 – 1908
Teleorman	4	18	5	12
Ilfov	18	17	1	8
Romanaţi	7	6	—	6
Ialomiţa	5	7	4	2 Cîmpia
Craiova	9	17	1	6 Valahiei
Vlaşca	4	5	6	8
Olt	7	5	—	5
R. Sărat	—	1	—	5
Bucureşti	11	9	—	—
Total	65	*85*	17	*52* Total *137*
Iaşi	0	1	—	—
Putna	1	1	—	—
Bacău	0	3	—	— Moldova
Tecuci	1	—	2	—
Tutova	1	1	—	1
Total	3	*6*	2	*1* Total *7*
Total general	277	345	120	218

Socotind morţii epocilor corespunzătoare, diferenţa devine şi mai evidentă. Viii şi morţii de lepră între 1897—1903 au fost de 397, pe cînd viii şi morţii de lepră între 1903—1909 au fost de 563.

Lepra a augmentat în marile focare. Astfel focarul Dunării de Jos a crescut de la 97 la 136, al Carpaţilor de Sud de la 213 la 283.

În oraşe, lepra a diminuat puţin, de la 23 la 18, ceea ce e explicat de faptul că unii leproşi au fost izolaţi.

În vechea leprozerie de la Răchitoasa, instalată într-o regiune neleproasă a Moldovei, leproşii nu erau suficient de izolaţi şi nu se

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

puteau primi mai mult de 15—20 de leproşi. Această leprozerie s-a abandonat şi s-a creat în Delta Dunării alta la Tirchileşti, unde leproşii formează o colonie cu pămînturi cultivabile, grădină, pescărie, şi unde sînt bine izolaţi. Însă nici în această leprozerie nu se pot interna mai mult de 30 de leproşi.

Cum se congediază adeseori leproşi şi cum numărul de leproşi ce se pot interna este insuficient, se înţelege uşor de ce în Romînia creşte numărul leproşilor.

Dispoziţia legii sanitare, după care se pot izola leproşii la ei acasă, sub controlul organelor sanitare, neputînd fi strict executată, nu a putut împiedica augmentarea cazurilor de lepră în Romînia, care pornesc adeseori de la „cazurile izolate la ei acasă".

Este interesant a constata că în timp ce înmulţirea cazurilor de lepră este destul de difuză, încît se întinde asupra focarelor şi chiar asupra părţilor neîncercate de boală, ea nu se transmite la părţile limitrofe ale Transilvaniei, care nu posedă decît cîteva cazuri izolate de lepră.

Focarele leproase sînt aproape aceleaşi ca şi în 1903.

Localităţile cele mai infectate sînt în judeţul Tulcea în jurul marilor lacuri sărate, în oraşele de pescari.

Astfel, la Iurislava sînt 10 cazuri, la Slova-Ruso 7 cazuri. În teză generală este o raritate ca o localitate să aibă un singur caz de lepră; de obicei într-o localitate sînt mai multe.

În focarele muntoase se găsesc localităţi cu 6 leproşi şi cea mai mare parte a localităţilor infectate prezintă 2—4 cazuri, de obicei în 1—2 familii.

Lepra fiind deci o maladie mai mult familiară, trebuie să ne întrebăm dacă legea, admiţînd izolarea leproşilor chiar în familia lor, a dat rezultate bune, şi dacă prin această izolare propagarea leprei a fost restrînsă în sînul familiei. Statistica ne arată contrarul, adică lepra s-a propagat de la aplicarea legii, între 1897—1903, în 83 de cazuri, pornind de la membrii leproşi ai familiei sau prin alţi leproşi, cu care noul lepros a fost în contact.

Din 245 de cazuri, lepra s-a transmis prin:

Tată lepros	18 cazuri.
Mamă leproasă	9 „
Frate şi soră leproasă	19 „
Unchi şi mătuşă	4 „
Persoane avînd aceeaşi locuinţă	6 „
Vecini	5 „
Alte persoane leproase din aceeaşi localitate	24 „

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

De la 1903 la 1909, transmisiunea leprei s-a manifestat prin cele 123 de cazuri în felul următor:

În 6 cazuri de la tată lepros
„ 7 „ „ „ mamă leproasă
„ 19 „ „ „ frate şi soră
„ 1 „ „ „ soţie
„ 3 „ „ „ unchi şi mătuşă
„ 3 „ prin coabitaţiune
„ 2 „ „ vecini
„ 20 „ de la alţi leproşi, locuind în aceeaşi localitate.

Rezultă deci că cu toată legea care ordonă izolarea, 245 de leproşi izolaţi în familie au servit ca punct de plecare, între anii 1897-1903, pentru 83 de cazuri noi, pe cînd în epoca 1903—1908, 123 de leproşi izolaţi la ei, au dat loc la 61 de cazuri de leproşi noi.

Rezultă că izolarea leproşilor la ei este o măsură iluzorie şi că nu împiedică întru nimic propagarea boalei.

Examinînd condiţiunile leproşilor se constată în 1903, în 97 de cazuri o contagiune probabilă prin alţi leproşi şi în 68 de cazuri, anume prin familia leproasă.

În mai mult de jumătate a cazurilor de lepră, am constatat că leproşii suferă şi de rîie şi de alţi ectoparaziţi, fiind într-o stare mizerabilă de igienă.

Am constatat 130 de leproşi absolut lipsiţi de mijloace de existenţă, 50 de leproşi în condiţii medii şi 32 mai cu stare. Această mică statistică arată că raportul între leproşii săraci şi bogaţi este aproape acelaşi ca în raportul populaţiunii.

Totuşi este de observat, că în Romînia, ţăranii bogaţi sînt aproape în aceleaşi condiţiuni de igienă şi se hrănesc tot aşa de rău, ca şi săracii.

În 13 cazuri, leproşii acuză traumatisme, răceală, oboseli, drept cauze de manifestare a leprei.

Nu am văzut decît 17 cazuri de lepră cu urme de sifilis; în marea majoritate a leproşilor, sifilisul poate fi exclus.

Puţini leproşi sînt de la început în acelaşi timp şi tuberculoşi; tuberculoza se asociază cu lepra, către sfîrşitul maladiei.

Cea mai mare parte a leproşilor sucombă cu boale cronice, tuberculoză, amiloid, nefrită.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Lepra a durat:

În	4	cazuri	1 an
„	24	„	1 „ — 4 ani
„	45	„	4 ani—10 „
„	28	„	10 „ —15 „
„	15	„	15 „ —20 „
„	7	„	20 „ —69 „

Boala a durat deci în majoritatea cazurilor (mai mult de 80%) de la 4—15 ani. Durata maladiei este aceeași la indivizii îmbolnăviți în timpul copilăriei, ca și la cei îmbolnăviți mai tîrziu.

Frecvența boalei nu este mai mare la copii ca la adulți.

În 6 cazuri bolnavii afirmă că s-au născut leproși, cum însă noi nu posedăm vreo probă pentru aceste afirmațiuni — afară de un caz unic publicat de noi în 1897 — nu sîntem în măsură a ne pronunța asupra acestor afirmațiuni.

Numărul leproșilor tuberculoși este la noi aproape același ca al leproșilor nervoși.

Formele de lepră mixtă pronunțată sînt mai rare, formînd o treime din formele tuberculoase sau nervoase.

Tratamentul leproșilor. Numai o jumătate din leproșii noștri se găsesc în tratament medical, pe cînd restul se sustrage de la orice tratament.

Leproșii noștri se tratează cu băi sulfuroase, cu pomezi, cu petrol brut și mai ales cu medicațiune internă și externă cu ulei de Chaulmoogra, care de altfel nu este suportat de toți leproșii.

Aceia care suportă o doză mare din acest medicament prezintă totdeauna o remarcabilă ameliorare.

Cîteva cazuri, tratate cu nastină după indicațiunile lui Deyke, precum și altele tratate paralel cu mici doze de tuberculină sau cu extrase eterice de culturi din bacilul tuberculozei, preparate și date în același fel ca și nastina, ne-au dat ameliorări sigure, dar încete.

Mai ales combinînd tratamentul prin aceste substanțe cu ulei de Chaulmoogra, ameliorările devin mai evidente și mai sigure.

Se pansează și se acopăr cu îngrijire rănile leproase.

Avem totuși cîteva cazuri netratate și ameliorate, staționare sau vindecate, care nu conțin în leziunile lor scleroase sau fibroase, bacilii leprei (Petrini-Babeș).

Doi leproși vindecați nu au dat reacțiunea specifică cu tuberculină, pe cînd mai toți leproșii activi dau această reacțiune.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Este natural că tratamentul medicamentos al leproşilor nu este în măsură a diminua numărul leproşilor şi chiar pansările sînt departe de a împiedica infecţiozitatea leproşilor, fiind stabilit prin cercetările mele, că pielea este adeseori acoperită de bacili şi că leproşii răspîndesc bacili prin expiraţiune, cînd vorbesc, cînd tuşesc, şi prin dejecţiunile lor; singurul mijloc de a combate lepra rămîne izolarea, nu în familie, ci în leprozerii sau colonii, care trebuie să ofere leproşilor condiţiuni de viaţă agreabile, căci altfel este imposibil a-i reţine acolo.

Cum noi avem în Romînia aproape 400 de leproşi (cam 1 : 15 000 de locuitori), trebuie izolaţi în leprozerii 200—300 de leproşi. Singura noastră leprozerie care nu poate conţine decît vreo 30 de leproşi, este deci absolut insuficientă pentru acest scop; ar trebui mărit acest azil şi să se creeze altul, în al doilea focar lepros, în sudul Carpaţilor, spre a se putea izola şi acolo un număr suficient de leproşi. Augmentarea lentă dar continuă a numărului cazurilor noastre ne impune aplicarea urgentă a acestei măsuri şi nici un argument de ordin sentimental nu ar trebui să ne împiedice a combate în Romînia flagelul, prin această măsură eficace.

Despre alte ţări, s-au adus la această conferinţă următoarele date noi:

Numărul leproşilor în Statele Unite ale Americii este de 3283 (Filipine 2330).

Argentina 730
Herţegovina 200
Bulgaria 9
Columbia 4350
Cuba 1500
Germania, 16 in leprozeria de la Memel, 22 in Prusia.
Madagascar 3001 leproşi internaţi
Turcia 15 000
Coloniile olandeze 10 000 (Java)
Rusia 167
Japonia, cazuri mortale 2000, bolnavi 20 000.

Afară de *statistica* şi *legislaţiunea* leprei, conferinţa s-a ocupat mai cu seamă cu studiul cauzelor şi a specificităţii leprei, precum şi cu vindecarea boalei.

În ceea ce priveşte *cauzele şi începutul boalei* s-au emis mai multe opiniuni, dar fără a se da probe doveditoare.

Astfel, Hutchinson a expus pe larg opiniunea sa, că lepra ar proveni de la peşti. Neapărat că s-au găsit în peşti microbi care seamănă oarecum cu bacilul leprei, dar s-a dovedit de mult că nu sînt identici cu ei.

Nici faptul că pescarii și locuitorii malurilor mării și rîurilor sînt de multe ori leproși, nu dovedește nimic, căci la ei lepra se explică mult mai ușor, prin aceea că locuitorii coastelor și porturilor vin mai mult în contact cu străinii care aduc lepra din altă parte.

Alții afirmă că lepra s-ar putea lua prin intermediul insectelor sau altor animale, însă nici pentru aceasta nu s-a găsit pînă acum nici o dovadă.

Mai mare importanță are poate faptul arătat de Kitasato, că oamenii sănătoși, care trăiesc în contact intim cu leproșii, au cîteodată bacilii leprei în nas. Însă nu este încă probat că bacilii găsiți de Kitasato sînt într-adevăr bacilii leprei, și apoi se poate întreba cineva pentru ce acești oameni nu se îmbolnăvesc ei înșiși de lepră? În tot cazul, acești puțini microbi au mică importanță în comparație cu cantitățile enorme de bacili ce acoperă tot corpul leproșilor, și cu toate acestea, chiar leproșii sînt foarte puțin contagioși, și numai în anumite condițiuni.

Din nou s-a ivit chestiunea cum intră bacilul leprei în corpul omului. S-a susținut din nou că bacilul intră prin nas și face acolo prima leziune, cu toate că am arătat, că înainte ca nasul să fie infectat, există alte semne anterioare de lepră și că ganglionii limfatici sînt cei dintîi purtători de bacili. După concepțiunea mea bacilul intră prin căile respiratorii și digestive, întocmai ca bacilul tuberculozei, cu care seamănă, și nu produce leziuni la poarta de intrare, ci intră în ganglionii limfatici unde duce ani de zile o viață latentă, pînă cînd, în fine, se manifestă, producînd plăgi și ulcere pe piele și pe nas.

SPECIFICITATEA LEPREI

În privința chestiunii specificității leprei și a reacțiunilor reputate ca specifice în lepră, am înaintat conferinței următorul raport:

Etiologia, simptomatologia și anatomia patologică a leprei diferă în așa fel de tuberculoză, încît trebuie îndepărtată supozițiunea că în lepră am avea a face cu acțiunea unei simple varietăți a bacilului tuberculozei.

Totuși, trebuie considerat bacilul leprei ca aparținînd grupului acidorezistent ca și al tuberculozei, așa că vorbind de reacțiuni specifice în lepră, este mai mult vorba de o reacțiune a unui grup întreg de boale, în sensul că se comportă într-un fel mai mult sau mai puţin analog cu microbii aparţinînd aceluiaşi grup.

Din acest punct de vedere, lepra se distinge de tuberculoză prin caracterul ei torpid, cronic, iar pe de altă parte, printr-o mare sensibilitate faţă cu diferiţi produşi bacterieni sau cu alte substanţe iritante.

Procesul lepros este foarte sensibil faţă de enzime şi proteine bacteriene, precum şi faţă de injecţiunile de ser sanguin, de exemplu serul antidifteric, şi tot asemenea faţă de filtratul microbilor şi blastomiceţilor inofensivi, de serul Carasquilla, de uleiul Chaulmoogra, de balsamul Garyn, de cantaridină, de iod, de extracte eterate din bacili sau streptotrichee acidorezistente, toate aceste substanţe producînd la leproşi o reacţiune febrilă şi locală.

Trebuie distinse reacţiunile banale, de altele, care sînt produse de substanţe obţinute din microbi aparţinînd grupului la care aparţine şi bacilul leprei, deoarece acţiunea acestor produse posedă oarecare semne specifice, fără a prezenta, cu toate acestea, semnele unei specificităţi absolute.

Noi ne-am ocupat de aceste reacţiuni, deoarece în teză generală, reacţiunile de specificitate ne indică posibilitatea unui tratament specific.

Altă reacţiune specifică în lepră este fixarea complementului printr-un sistem compus din ser de leproşi şi un extract de leproame.

Vom vedea că această reacţiune este departe de a fi specifică în adevăratul înţeles al cuvîntului. Înainte de a intra în aprecierea acestor reacţiuni, voi căuta să precizez în ce sens poate să fie vorba de specificitatea leprei.

Nu voi intra în amănuntele etiologiei, simptomatologiei şi anatomiei patologice a leprei, care are un caracter tipic şi diferit de orice altă boală. Chiar bacilii leprei, aşa cum se prezintă în ţesuturi, posedă toate caracterele de agenţi microbieni particulari, dînd o maladie specifică.

TOXINELE LEPREI

La Congresul internaţional de igienă din Paris din anul 1900, am încercat a stabili că lepra trebuie să conţină o toxină particulară şi specifică, şi îmi voi permite a înşira faptele care m-au condus la această concepţiune.

1. Dacă sîntem în drept a privi ca toxină leproasă orice substanţă vătămătoare produsă de bacilul lepros, sau conţinută în corpul lui, sau

produsă de organismul modificat de bacili, este în afară de îndoială că există toxină leproasă.

2. Din momentul în care nu există raport proporţional între leziunile leproase şi cantitatea bacililor, trebuie să presupunem că în cazuri de lepră nervoasă, unde sînt foarte puţini microbi, bacilul ar putea, în acest caz, să producă substanţe posedînd o acţiune chimică prelungită asupra ţesuturilor învecinate.

3. Fenomenele care trebuie explicate prin acţiunea substanţelor solubile, ca febra periodică, congestiunile, durerile, neurastenia, erupţiunile pasagere, eritemele asemănătoare mai mult sau mai puţin cu acţiunea tuberculinei precedînd apariţia leziunilor nazale, toate acestea se observă la începutul leprei.

Din timp în timp, în urma diferitelor iritaţiuni, se degajează din focarele latente substanţe toxice producînd fenomenele menţionate. Astfel şi în lepra declarată, manifestaţiile febrile şi noile erupţiuni sînt datorite probabil reacţiunilor periodice ale leproamelor, unei degajări de toxine din leproame.

4. S-ar putea presupune că în lepra nervoasă este vorba de o manifestare particulară de infecţiune, în care bacilul produce alte substanţe şi alte reacţiuni decît în lepra tuberculoasă, lucrînd mai mult prin toxinele sale, cu predilecţiune asupra neuronilor senzitivi.

5. Am izolat o dată din nodulii leproşi ai pielii, splinei şi ganglionilor limfatici, o substanţă, care inoculată la leproşi, produce asupra lor un efect identic cu tuberculina, ceea ce arată că bacilul leprei poate, în anume condiţiuni, să dea un produs analog tuberculinei.

Mai tîrziu însă, nici Scholtz, nici Klingmüller, nici noi, nu am putut verifica aceste fapte pe cazuri noi. Rezultă că prezenţa unei astfel de substanţe în nodulul lepros nu este o regulă.

Vom vedea însă, că leprosul activ conţine totdeauna o substanţă mai mult sau mai puţin specifică.

6. O probă pentru acţiunea cîtorva toxine în lepră, ne-o dă reacţiunea leproşilor la tuberculină.

REACŢIUNEA LEPROŞILOR LA TUBERCULINĂ

Noi, Babeş şi Kalinderu, Max Iosef, Kaposi, Arning, Goldschmidt şi alţii, am constatat că leproşii reacţionează la tuberculină.

Însă, pe cînd noi şi alţii am constatat că aproape toţi leproşii reacţionează la tuberculină, alţii presupun că numai o parte a leproşilor, care sînt în acelaşi timp şi tuberculoşi, reacţionează la această substanţă.

Bazaţi pe observaţii foarte amănunţite, noi am fost în măsură să stabilim în mod sigur că leproşii reacţionează astfel, că aproape toţi leproşii reacţionează şi că autorii care au afirmat că leproşii nu reacţionează decît în parte la tuberculină şi numai dacă sînt şi tuberculoşi, s-au înşelat, şi că în consecinţă cum toţi leproşii nu sînt tuberculoşi, această reacţiune aparţine leprei şi nu unei asociaţiuni tuberculoase. Am arătat în acelaşi timp că tuberculina lucrează asupra unui lepros în mod particular şi diferit de reacţiunea produsă de tuberculină asupra unui tuberculos. Chiar bolnavii atinşi de lepră nervoasă reacţionează altfel decît cei cu lepră tuberculoasă.

Trebuie deci admis că reacţiunea leproasă a tuberculinei este specifică, nu din cauza provenienţei tuberculinei, dar din cauza felului particular în care leproşii reacţionează la această substanţă. Pentru aceasta, am încercat leproşii cu tuberculină scoasă dintr-un bacil aviar, bovin, sau din bacilul Thimotheus şi am obţinut cu aceste substanţe diferite aproape aceleaşi reacţiuni particulare, deşi ceva mai slabe; astfel, nastina sau mai bine extractul eterat de bacil tuberculos, ne-a dat în cîteva cazuri o reacţiune analogă, în timp ce celelalte substanţe, cum este uleiul Chaulmoogra, cantaridina, au provocat adeseori o febră fără alte particularităţi.

Cum însă în timpul din urmă Slătineanu şi Danielopolu, fără a cunoaşte lucrările noastre şi nici particularităţile reacţiunii leproase descrise de noi, afirmă din nou că reacţiunea leproşilor la tuberculină s-ar datori tuberculozei asociate cu lepra, noi ne vom permite a semnala încă o dată diferenţele esenţiale ce există între cele două reacţiuni, adăugînd şi cîteva caractere constatate după comunicarea noastră din 1901.

Reacţiunea trebuie făcută ca pentru tuberculoză.

1. Pe cînd cîţiva leproşi reacţionează la doze minime de tuberculină, la alţii injecţia trebuie repetată, pentru a ajunge la doze de cîteva miligrame spre a obţine o reacţiune.

2. În tuberculoză, reacţiunea generală începe la 4—6 ore după inoculaţie, la lepră începe după 12—24 ore, mai rar după 8—10 ore. Să notăm că în cîteva cazuri de lepră anestezică cu erupţiuni pemfigoide, începutul reacţiunii a avut loc la 2 ore după inoculaţie.

3. Durata simptomelor concomitente cu febra variază tot aşa de mult în lepră ca şi în tuberculoză, dar durează de obicei mai mult în lepră.

4. După o primă reacţiune, în ziua următoare se manifestă o a doua reacţiune şi adeseori încă în a treia zi după inoculaţie, o a treia ridicare termică; în tuberculoză, aceste repetări sînt excepţionale.

5. Contrar cu ceea ce se vede la tuberculoşi, la lepră se observă o sensibilizare, o cumulare a acţiunii substanţei, dacă se repetă zilnic inoculaţiunile; din această cauză, prin repetarea inoculării substanţei în curs de două zile (cu 2 mg şi 3 mg de remediu), noi am obţinut reacţiuni intense care au durat 5—8 zile.

6. Pe cînd maximul ascensiunii febrile la tuberculoşi este atins a doua zi de la inoculaţie, la lepră se produce adesea, numai 2—3 zile după injecţie.

7. În timp ce în tuberculoză se constată aproape totdeauna, în acelaşi timp cu reacţiunea generală, o reacţiune locală foarte pronunţată, în lepră, această reacţiune de obicei lipseşte, sau, în tot cazul, este puţin pronunţată după primele inoculaţiuni, pentru a apare după inoculaţiile făcute mai tîrziu, cu doze ceva mai mari.

8. Reacţiunea locală în tuberculoză este de obicei urmată de o eliminare abundentă a produşilor tuberculoşi şi de o [aparentă] şi simţitoare îmbunătăţire: această reacţiune locală nu există decît la unii leproşi; ea constă într-o puternică hiperemie a părţilor infiltrate de către lepră şi a părţilor vecine. Manifestaţiunea cutanată (locală) în lepră constă în cele mai multe cazuri dintr-o iritaţiune tardivă a pielii leproase, urmată în lepra tuberculoasă de formarea lentă de mici cruste şi de o desicaţiune puţin pronunţată a produselor leproase. Se observă de asemenea o ameliorare în starea generală, dar, tot ca şi în tuberculoză, se poate produce cîteodată o slăbire generală.

Într-un caz de lepră a laringelui, cu vocea stinsă, reacţiunea a fost urmată de o revenire completă a emisiunii sunetelor.

9. În lepra nervoasă, numai de două ori am putut constata cu certitudine o reacţiune locală consistînd în producţiunea unei hiperestezii în locul anesteziei şi în apariţiunea de plăci roşii. Se mai poate observa în urma reacţiunilor generale, repetate, o ameliorare a stării generale şi a facultăţilor intelectuale, precum şi o augmentare a sensibilităţii şi a mobilităţii extremităţilor atinse.

Este dovedit deci, că remediul lui Koch poate să ne indice în anume cazuri: a) dacă este vorba de o reacţie leproasă sau tuberculoasă; b) dacă o maladie trofoneurotică suspectă aparţine sau nu, leprei.

Urmarea experienţelor noastre şi cele 4 cazuri studiate mai tîrziu, în 1891, ne autoriză încă a adăuga acestor concluziuni, următoarele:

10. În cîteva cazuri de lepră tuberculoasă, chiar o doză mai mică decît 1 mg poate produce o reacţiune de o intensitate aşa de puternică şi de o durată aşa de lungă cum nu este niciodată în tuberculoză, şi care poate periclita viaţa bolnavului.

11. În unele cazuri, reacţiunea locală pseudoerizipelatoasă semnalată poate lua o intensitate extraordinară şi ea este urmată în aceste cazuri de o dezumflare şi de o formare considerabilă de cruste.

Într-un caz, aceste doze destul de slabe au determinat după puternice reacţiuni generale, o inflamaţiune parenchimatoasă şi purulentă a glandei submaxilare, care se vindecă cu încetul. Aceste reacţiuni excepţionale, survenite în urma dozelor foarte mici ale remediului, sînt unele din efectele cele mai remarcabile ale limfei lui Koch.

12. Chiar după două luni de tratament, noi am obţinut reacţiuni noi prin inoculaţiunea remediului în doze mai ridicate, încît trebuie admis că leproşii se obişnuiesc mai puţin bine cu dozele crescînde ale remediului, decît tuberculoşii.

13. După trei luni de tratament, se observă la cele mai multe persoane tratate o modificare sensibilă în bine a stării locale; într-un caz de lepră nervoasă s-a putut constata o ameliorare evidentă.

În general, ameliorarea locală este proporţională cu intensitatea reacţiunii locale.

Totuşi, este de notat că ameliorările stării locale nu par a fi stabile; faţa dezumflată şi palidă începe din nou a se injecta şi a se umfla; afonia, care dispăruse în cele două din urmă cazuri ale noastre, s-a restabilit încetul cu încetul din nou.

14. În 4 cazuri am obţinut rezultate remarcabile, cu dispariţia aproape completă a leproamelor şi a bacililor, printr-un tratament timp de 4 luni cu tuberculină în doze care nu treceau de 1 mg şi printr-un tratament concomitent cu ol. Chaulmoogra. Aceste rezultate nu par a fi inferioare celor obţinute prin nastină.

15. Mai mulţi bolnavi cu reacţiune la tuberculină şi care au sucombat, au prezentat o asociaţiune a leprei cu tuberculoza; dar noi posedăm 3 cazuri care, reacţionînd la tuberculină, nu prezentau nici la experimentaţie, nici la autopsie, cel mai mic semn de tuberculoză.

Bazat pe această constatare, m-am putut convinge foarte uşor că d-nii Slătineanu şi Danielopolu au lucrat fără a cunoaşte lucrările noastre fundamentale, sau au lucrat denaturînd aceste lucrări, fără a aduce o dovadă pentru afirmaţiunile lor.

Aceşti autori au examinat pe leproşi numai timp de trei zile, încercîndu-i printr-o singură injecţie; cum noi însă am dovedit că reacţiunea se produce de obicei mai tîrziu decît după trei zile în majoritatea cazurilor, şi în special după mai multe injecţii, toate observaţiunile acestor autori, nu au nici cea mai mică valoare.

De asemenea, insuficienţa acestor lucrări rezultă şi din faptul că aceşti autori nu menţionează după cît timp de la injecţie a început ascensiunea temperaturii în cazurile citate de ei, deşi după cercetările noastre, această particularitate posedă în lepră, o mare importanţă.

Ei afirmă că maximul ascensiunii termice se găseşte la 36 de ore, dar nu sînt în măsură să precizeze maximul ascensiunii, care se produce adeseori mai tîrziu decît după trei zile de la injecţie.

Aceşti autori nu au nici o bază pentru a putea afirma că bolnavii care au reacţionat sînt atinşi de tuberculoză, ei nu descriu nici leziuni pulmonare, nici examenul sputei, nici leziuni locale tuberculoase, nedispunînd de nici un rezultat doveditor de autopsie.

Pe de altă parte, fiindcă au lucrat neglijent, nici nu pot afirma că bolnavii care nu au reacţionat după procedeul lor, nu reacţionează la tuberculină.

Aceşti autori nu au căutat dacă bolnavii aveau febră înainte de injecţia de tuberculină şi nici nu au repetat injecţia, ceea ce este indispensabil pentru diagnosticul diferenţial al tuberculozei şi al leprei; pe această cale, ei s-ar fi convins că repetînd tuberculinizarea, mai toţi leproşii activi reacţionează la tuberculină, încît neputîndu-se zice că mai toţi leproşii sînt atinşi de tuberculoză, rezultă în mod fatal că tuberculina acţionează asupra leprei.

Dacă aceşti domni ar fi lucrat cu atenţiune, ar fi văzut că reacţiunea leproşilor diferă de reacţiunea tuberculoşilor şi că această reacţiune prezintă din acest punct de vedere caractere particulare.

În tot cazul, lucrarea lor este departe de a fi serioasă şi nu poate întru nimic să dărîme faptele stabilite prin cercetările noastre clinice, anatomice şi experimentale, anume că *tuberculina dă reacţiune locală particulară la toţi leproşii,* nefiind analogă cu reacţiunea locală tuberculoasă.

Cum o parte din leproşi prezintă în acelaşi timp şi leziuni tuberculoase, trebuie să ne întrebăm întrucît reacţiunea maladiei asociate diferă de reacţiunea pur leproasă.

Comparînd traseul maladiei în forma ei asociată, cu traseurile termice ale leproşilor puri, nu găsesc decît o diferenţă de intensitate, dar nu de calitate; în lepra asociată cu tuberculoza, bolnavii sînt mai sensibili la injecţia cu tuberculină, febra apare de obicei după prima injecţie şi cîteodată ea este mai pronunţată, chiar după doze mai mici de tuberculină, iar starea generală este mai alterată; dar în două din aceste cazuri, reacţiunea a fost mai tardivă ca în tuberculoza pură; întrebuinţînd cantităţi de 1—3 mg tuberculină, reacţiunea a durat în aceste cazuri, 3—4 zile.

OFTALMOREACŢIUNEA LA LEPROŞI PREZINTĂ ADESEORI ACELEAŞI PARTICULARITĂŢI

În regulă generală, această din urmă reacţiune reuşeşte mai puţin frecvent, deşi conjunctivita prezintă leziuni leproase în cele mai dese cazuri. Aceste leproame nu sînt modificate în urma reacţiunii.

Reacţiunea a fost încercată de Nicolle şi Uriarte, şi în urmă, de Amaral şi Paranhos în Brazilia. Aceşti autori au lucrat cu soluţiune de tuberculină 1%; la 20 de leproşi reacţiunea a fost negativă de 17 ori, iar în 3 cazuri, în care a fost pozitivă, exista o tuberculoză pulmonară sau articulară.

Totuşi, aceste rezultate trebuie considerate cu oarecare rezervă, deoarece nu este probabil ca din 20 de leproşi numai 3 să reacţioneze, în timp ce în experienţele noastre aproape toţi leproşii au reacţionat.

În tot cazul, reacţiunea este mai puţin specifică decît injecţiunea subcutană, adică dacă oftalmoreacţiunea pozitivă ar indica tuberculoza, [reacţiunea la] injecţiunea subcutană cu tuberculină ar avea exact aceeaşi semnificaţie. Dar cum am dovedit că aproape toţi leproşii reacţionează la tuberculină, ar trebui ca toţi leproşii să fie tuberculoşi, şi nu 3 din 20, cum afirmă autorii bazaţi pe oftalmoreacţiune.

Din experienţele lui Slătineanu şi Danielopolu, din 34 de cazuri, 15 au prezentat o oftalmoreacţiune pozitivă.

În genere, bolnavii încercaţi de aceşti autori cu oftalmoreacţiune pozitivă au reacţionat şi la injecţia cu tuberculină, totuşi au avut un caz care reacţionase la injecţia subcutană şi la care oftalmoreacţiunea a fost negativă, pe cînd la un altul cu reacţiunea oculară pozitivă cu febră, injecţiunea subcutană a dat un rezultat negativ.

Din experienţele mele rezultă că un oarecare număr de leproşi prezintă o oftalmoreacţiune pozitivă.

Dacă se instilează o mică cantitate de tuberculină, nu reacţionează decît o parte din leproşi, întrebuinţînd o doză mai mare sau mai bine repetînd instilaţia, se obţine reacţiunea celor mai mulţi leproşi.

Aproape toţi leproşii mei au avut oftalmoreacţiunea pozitivă. În regulă generală, persoanele care au fost probate la tuberculină, reacţionează la oftalmoreacţiune.

Totuşi, două cazuri de lepră care au reacţionat la tuberculină şi care două luni după aceasta au fost încercaţi la oftalmoreacţiune, nu au reacţionat.

Este posibil să existe leproşi slăbiţi şi în parte atinşi de tuberculoză, care reacţionează cei dintîi, dar nu este nici o limită între reacţiunea leproşilor simpli şi a leproşilor în acelaşi timp tuberculoşi, în ceea ce priveşte această reacţiune. Adeseori leproşii, neprezentînd vreun semn de tuberculoză şi nici de fixare a complementului cu tuberculină, dau totuşi o oftalmoreacţiune pozitivă, chiar înainte de a fi încercaţi prin tuberculină.

FIXAREA COMPLEMENTULUI ÎN LEPRĂ

(în colaborare cu dr. V. Buşilă)

1. *Antigen lepros.* Dacă reacţiunea leproşilor la tuberculină nu posedă exact caracterele unei reacţiuni absolut specifice, fixarea complementului printr-un sistem compus din ser de la un lepros servind ca anticorp şi extract de leprom ca antigen pare la prima vedere a împlini toate condiţiunile unei reacţiuni specifice.

În ceea ce priveşte tehnica acestor cercetări, semnalăm:

a. Că serul leproşilor întrebuinţat trebuie să fie proaspăt (1—3 zile), altfel fixează el însuşi complementul.

b. Extractul leproamelor să nu fie mai vechi ca 1—2 săptămîni.

c. Se poate întrebuinţa ca antigen extract de leproame conservate mai mulţi ani în alcool.

Această reacţiune arată fără îndoială că serul leproşilor posedă raporturi de specificitate faţă de leproame, şi invers.

Este sigur că lepromul conţine substanţe specifice, foarte probabil sub formă de bacili sau [de] substanţe proteinice, fie secretate de microbi, fie sub formă de produşi de reacţiune ai organismului. O parte din pielea de lepros, neafectată de leproame, a dat rezultat negativ.

Toţi autorii care au studiat metoda lui Wassermann în lepră, au găsit că o cantitate de ser de leproşi de 0,2—0,002 cc dă cu extractul de ţesut lepros o fixare completă a complementului.

Astfel de lucrări au fost făcute în urmă de Eitner, apoi de Meyer, Rahl, Weil, Sundell, F. Sandmann, Bauer şi

Meyer, Slătineanu şi Danielopolu şi de noi, în colaborare cu dr. Buşilă.

Dacă serului [de] lepros i se substituie serul normal, sau utilizînd pielea normală în loc de pielea leproasă, fixarea nu are loc, sau mai bine zis, rămîne incompletă în acest din urmă caz.

2. *Antigen sifilitic.* Există totuşi o serie de substanţe care, cu serul lepros, formează un sistem capabil de a fixa complementul.

Acestea sînt chiar substanţele care în reacţiunea lui Wassermann pentru sifilis, pot înlocui antigenul sifilitic. Eitner constatase că substanţa leproasă poate fi înlocuită uneori prin extractul alcoolic de inimă de cobai, iar Meyer a constatat că reacţiunea are loc întrebuinţînd ca antigen, în loc de extractul de ficat provenit de la un fetus sifilitic, extract alcoolic dintr-un ficat normal şi chiar printr-o suspensiune de lecitină Kahlbaum 1%.

Reacţiunea de producere a flocoanelor prin lecitină sau prin lichide a fost întrebuinţată cu succes de Wechselmann şi Meyer. Slătineanu şi Danielopolu şi noi înşine, am confirmat aceste date şi mai ales marea sensibilitate a serului [de] lepros, pentru lecitină. În lucrările noastre, această sensibilitate pare a fi ceva mai mare pentru lepră decît pentru sifilis.

Meyer constată că emulsiunea de colat de sodiu 1% dădea şi ea o formaţiune floconoasă, deşi mai puţin intensă.

Din contra, lichidul cerebrospinal al leproşilor nu a dat fixare lui Meyer în doza de 0,4—0,1 şi nici o reacţiune pozitivă cu lecitină.

Slătineanu şi Danielopolu, fără a avea cunoştinţă de această lucrare anterioară, ajung aproape la acelaşi rezultat. Aceşti autori au găsit o reacţiune pozitivă cu lecitină ca antigen, în jumătatea cazurilor, fără a se ocupa de chestiunea dacă aceşti leproşi au fost sau nu sifilitici ; în timp ce în cazurile lui Meyer, precum şi în cele 4 cazuri ale mele, după cercetări serioase făcute în acest sens, putem exclude sifilisul.

Rezultă din aceste cercetări că lepra se comportă în ceea ce priveşte reacţiunea de fixare, aproape la fel ca sifilisul.

Aceste analogii devin încă mai evidente prin cercetările pe care le-am întreprins cu Al. A. Babeş şi din care rezultă că într-un caz, serul sifilitic şi extractul de leprom formează un sistem slab fixator de complement, pe cînd în alte cazuri, precum şi în cazul lui Eitner, cele două substanţe au dat un rezultat negativ. Într-un alt caz, noi am obţinut prin acest procedeu o fixare incompletă.

Trebuie deci o restricțiune în ceea ce privește specificitatea seroreacțiunii leproase, ea trebuind a fi considerată ca o reacțiune a unui grup de boale care cuprinde sifilisul și lepra, deși microbii lor sînt cu totul diferiți, și trebuie presupus că reacțiunea organismului față de acești microbi este analogă, în înțelesul că ea produce în organismul bolnav substanțe care se comportă în același fel față de aceiași microbi și produșii lor.

Împreună cu Bușilă, am extins cercetările antigenelor formînd cu serul lepros un sistem fixator.

3. *Tuberculina.* Slătineanu și Danielopolu au cercetat dacă tuberculina poate servi ca antigen pentru serul lepros. Ei găsesc că aproape jumătate din leproși dau cu tuberculină o reacțiune de fixare.

Cum o mare parte din leproșii încercați și care au dat o reacțiune pozitivă, au reacționat la injecția de tuberculină, acești autori afirmă că leproșii, care dau cu tuberculină reacțiunea Bordet-Gengou, sînt în același timp și tuberculoși.

Evident că această concluzie este eronată, deoarece acești autori ignorează că cea mai mare parte a tuberculoșilor puri nu dau cu tuberculină reacțiunea de fixare, ba chiar sînt bolnavi care au dat acestor autori o reacțiune pozitivă și care nu au reacționat la tuberculină.

Este eronată, mai ales, deoarece aproape toți reacționează la tuberculină examinînd bolnavul în mod riguros, în timp ce numai jumătatea leproșilor au dat, cu tuberculină ca antigen, o reacțiune pozitivă de deviere a complementului. Această eroare este încă pusă în evidență de următoarele cercetări ale noastre:

Am studiat patru leproși din clinica de dermatologie a lui Petrini-Galați, care a executat în persoană controlul unei părți din aceste cercetări. Este vorba de două femei și de un bărbat atinși de lepră tuberculoasă și [de] unul cu lepră nervoasă.

Femeile au prezentat o reacțiune slabă (0,5—0°,7), 10—12 ore după injecția de 0,2 mg tuberculină; repetînd aceste doze după 2 zile, nu au mai reacționat. Mărind cantitatea de tuberculină la 1 mg, a avut loc a doua zi o ușoară ascensiune la unul din bolnavi.

După 4 zile se dă la una din femei care nu reacționase la 1 mg, 2 mg de tuberculină; în urma acestei injecții, la 12 ore, temperatura care era sub 37°, se ridică la 38°, pentru a reveni la normal după 36 de ore.

Cei doi bărbați au reacționat în modul următor: unul din bolnavi prezintă după injecția de 0,2 mg o ridicare de temperatură de

0°,5: de la 37° se ridică la 37°,5. La a doua injecție, nici unul din bolnavi nu mai reacționează.

După 3 zile, se injectează la doi bolnavi 5 mg, după care, bolnavii prezintă a doua zi o ascensiune la 39°,2 și 39°,6. Această ridicare a început la 10—14 ore după injecție, diminuă a doua zi dimineața, pentru a se repeta în cursul zilei.

La un bolnav mai slab, care reacționase puțin și în urma unei injecții de 1 mg de tuberculină, febra s-a manifestat timp de 5 zile cu o intensitate descrescîndă. Înaintea probei cu tuberculină, se luase de la acești bolnavi [cîte] un leprom, precum și 10 cc sînge, pentru reacțiunea Bordet-Gengou.

Ca anticorp s-a întrebuințat serul [de] lepros, serul [de] sifilitic și serul normal, și ca antigen, extractul de leprom, tuberculina, extractul de ficat sifilitic, lecitina, o emulsiune a unui difterideu izolat din leproame, nastina, și un extract eterat al bacilului Thimotheus și al bacilului tuberculos.

Regretăm că nu am putut obține cu toate cererile noastre repetate, extractul streptotricheelor leproide al lui Deyke, deoarece nastina contrabalansată și dizolvată în oleu, nu este proprie pentru această experiență.

Pentru a ne convinge, am întrebuințat un extract eteric al bacilului tuberculos, care joacă aproape același rol ca nastina, și cu acest extract ca antigen, am obținut în două cazuri de lepră aceeași reacțiune pozitivă ca prin tuberculină. Acest extract eterat dă de asemenea o reacțiune pozitivă (fixațiunea complementului) cu serul de tuberculos, în timp ce același ser, nu fixase complementul în prezența tuberculinei.

Deși acești bolnavi au reacționat într-un mod foarte pronunțat la tuberculină, tuberculina întrebuințată ca antigen nu a produs la nici unul din ei deviațiunea complementului, în timp ce extractul lepros, precum și lecitina, au dat o reacțiune pozitivă completă.

Serul bolnavului nr. 2 a fost studiat prin extractul lepros, prin tuberculină și printr-o emulsiune de *bacillus Thimotheus*. Toți acești trei antigeni au dat cu serul [de] lepros o reacțiune pozitivă care era mai pronunțată cu extractul lepros. În locul extractului lepros, putem întrebuința piese leproase conservate în alcool.

S-a încercat cu această ocaziune a se întrebuința procedeul Hecht, care ne-a dat aproape aceleași rezultate. Însă cu acest procedeu de fixare, rezultatul a fost mai puțin pronunțat decît procedeul clasic.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Din contra, reacţiunea a fost mai manifestă întrebuinţînd extracte eterate din substanţele care ne-au servit ca antigene.

Întrebuinţînd în aceste serii de cercetări, în acelaşi timp cu serul leproşilor, serul de la 6 tuberculoşi, 5 din aceştia nu au dat fixarea cu tuberculină, nici unul cu extract lepros şi 5 cu extractul eterat al bacilului tuberculozei. Serul tuberculoşilor nu dădea fixare cu antigene sifilitice.

Rezultă deci, că nu numai extractul lepros şi lecitina dau cu serul [de] lepros o reacţiune pozitivă, dar că această reacţiune pozitivă se produce în unele cazuri, chiar întrebuinţînd ca antigen tuberculina sau extractul de acidorezistenţi, inofensivi aproape ca şi bacilul Thimotheus.

Este de remarcat că unul din leproşi, care reacţionase la prima injecţie cu tuberculină, nu a dat o reacţiune de deviaţiune completă, pe cînd serul altor doi bolnavi de lepră tuberculoasă, care nu reacţionaseră la primele două injecţii cu tuberculină, ci numai la a treia, au dat o reacţiune de fixare pozitivă cu tuberculină.

Serul, din cazul nostru de lepră nervoasă, dă cu tuberculină o reacţiune incompletă ; de asemenea cu extractul sifilitic, acest bolnav dă [tot] o reacţiune incompletă.

Nu este deci un raport constant între reacţiunea de fixare întrebuinţînd tuberculina ca antigen, [şi reacţiunea la tuberculină în injecţii subcutanate].

Dacă în experienţele lui Slătineanu şi Danielopolu pare că există un astfel de raport, poate că este vorba de o întîmplare sau de o sensibilitate prea mare a unor leproşi faţă de tuberculină, fără ca această sensibilitate să fie produsă de o tuberculoză concomitentă, ceea ce este cu atît mai probabil, cu cît aproape toţi leproşii reacţionează la tuberculină, pe cînd numai o parte din leproşi, mai cu seamă cei cu lepră tuberculoasă, dau cu tuberculina o fixare pozitivă.

4. *Raportul între lepră, sifilis şi tuberculoză.* Rezultă din cercetările noastre că diferite extracte de bacili acidorezistenţi dau o fixare identică cu lecitina, glicocolatul de sodiu, organe normale sau sifilitice, şi în fine, diferite extracte de culturi, printre care extractul unui difterideu, care se găseşte des în lepră.

Această multiplicitate de antigene, care dau o reacţiune pozitivă, fără a ne împiedica de a vorbi de o reacţiune specifică, ne fac să ezităm de a trage concluzii în ceea ce priveşte diagnosticul, complicaţiunile şi asociaţiunile posibile cu tuberculoza şi sifilisul.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Făcînd experienţa, întrebuinţînd serul [de] sifilitic ca anticorp şi extractul lepros ca antigen, vedem în mod evident că reacţiunea leproşilor la produşi sifilitici nu înseamnă că leproşii cu reacţiunea pozitivă sînt în acelaşi timp sifilitici, ceea ce de altfel s-a dovedit prin cercetările noastre asupra leproşilor care ne-au procurat antigenul.

În acest caz, trebuia să presupunem că unii sifilitici, care au prezentat o reacţiune pozitivă cu unele extracte leproase, să fie în acelaşi timp leproşi, ceea ce în cazurile examinate, este inadmisibil.

De obicei, serul sifilitic nu produce cu extractul lepros un sistem fixator; pe cînd într-un caz serul sifilitic producea o fixaţiune incompletă, într-un alt caz [producea] o fixaţiune aproape completă, dar mai puţin completă decît cu serul lepros.

În mai multe cazuri ale noastre, serul sifilitic nu producea deviaţiune întrebuinţînd ca antigen tuberculina, ceea ce coincide cu lucrările recente ale lui Bauer şi Meyer, încît putem confirma concluziunile acestora, în ceea ce priveşte diferenţele între reacţiunea sifilitică şi leproasă, şi anume, că serul lepros provoacă fixarea complementului în prezenţa extractelor alcoolice de organe tuberculoase şi de tuberculină, pe cînd serul sifilitic în faţa tuberculinei este inactiv. De asemenea, după Meyer, lepra anestezică nu reacţionează la acest antigen.

Rezultă din aceste cercetări şi din acelea ale lui Meyer, că d-nii Slătineanu şi Danielopolu s-au înşelat atribuind reacţiunea pozitivă a leproşilor la tuberculină, unei asociaţiuni tuberculoase.

În cele mai multe din cele 28 de cazuri ale lui Meyer, leproşii netuberculoşi au dat la tuberculină o reacţiune de deviaţiune a complementului.

Este de remarcat constatarea lui Bauer şi Meyer, după care numai serul leproşilor tuberculoşi dă cu cordul de cobai reacţiunea Wassermann, pe cînd în cazurile de lepră nervoasă, rezultatul a fost nul, deşi cercetările noastre nu au confirmat aceasta în mod absolut. Aceste fapte dovedesc că nu virusul sifilitic sau lepros, ci unele modificări ale organismului, care se realizează în lepra tuberculoasă şi nu [se realizează] în lepra nervoasă, determină această reacţiune.

5. *Leproidul şobolanilor şi lepra.* S-a încercat a se studia prin seroreacţiune raportul ce ar putea exista între maladia leproidă a şobolanilor şi lepră.

Această boală rară la şobolani prezintă multă analogie cu lepra, după cum a arătat Stefanski. În infiltraţiuni, se găsesc bacili asemănători cu ai leprei.

S-au izolat din aceste infiltrațiuni difteridee asemănătoare cu cele găsite de mine în lepră, dar nu s-a obținut încă cultura bacililor acidorezistenți ai acestor afecțiuni.

Unii autori au reușit a produce, după mai multe luni de inoculare, injectînd la șobolani țesut bolnav de la aceleași animale, noduli și infiltrațiuni, conținînd mari cantități de bacili.

Deși aceste leziuni erau departe de a prezenta intensitatea și generalizarea maladiei spontane a șobolanilor, faptele pledează totuși pentru neidentitatea boalei șobolanilor, cu lepra.

Mezincescu, pentru a pune în evidență înrudirea grupelor celor doi bacili, cercetase dacă serul leprei dă o reacțiune de fixare a complementului, întrebuințînd ca antigen un extract de bacili ai șobolanilor. Serul lepros dă cu extractul nodulilor șobolanilor o fixațiune pronunțată.

Este totuși evident că rezultatele pozitive ale lui Mezincescu nu dovedesc această înrudire.

Am văzut anume, că nu numai bacilii șobolanilor dar și extractele diferiților bacili foarte depărtați de bacilul leprei și în general bacili acidorezistenți pot da o reacțiune pozitivă mai mult sau mai puțin completă.

Această reacțiune nu dovedește că există o afinitate specifică între microbul șobolanilor cu orice alt antigen care dă cu serul leproșilor o reacțiune pozitivă.

Se pare totuși că fixarea completă cu mici doze de anticorpi și antigen, precum și fixarea produsă fără excepție într-o mare serie de cazuri, ne permite a trage concluziuni mai sigure.

Voi termina deci cu următoarele:

CONCLUZIUNI

1. Cum aproape toți leproșii dau o reacțiune la tuberculină care diferă de cea în tuberculoză, această reacțiune nu poate fi atribuită unei tuberculoze asociate, dar, este permis a trage concluziuni asupra raportului de înrudire a celor două boale, și ne putem servi de ea, în diagnosticul leprei.

2. Aproape toți leproșii activi dau reacțiunea de deviere a complementului cu extracte leproase, mai ales extracte eterate. Extractele organelor leproase conservate mai mulți ani în alcool pot servi în mod avantajos ca antigene leproase.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

3. Serul de [bolnav de] lepră tuberculoasă a dat în majoritatea cazurilor reacţiunea Bordet-Gengou pozitivă cu tuberculină sau mai bine cu extract eteric de bacilul tuberculozei (nastina). Această primă reacţiune nu dovedeşte că leproşii care au reacţionat ar fi în acelaşi timp tuberculoşi, deoarece serul tuberculoşilor nu dă de obicei o fixare cu tuberculina.

Din contra, serul tuberculoşilor dă o fixare completă cu extractul eteric al bacilului tuberculozei. Majoritatea leproşilor tuberculoşi dau reacţiunea Wassermann cu extractul de ficat sifilitic şi cu cord de cobai, pe cînd leproşii nervoşi nu o dau sau o dau într-un mod incomplet.

4. Din contra, nu se pot trage concluziuni asupra specificităţii reacţiunilor necomplete sau observate numai în cîteva cazuri, sau în cazuri excepţionale; astfel, reacţiunea de fixare a acidorezistenţilor nu este decît o reacţiune de grup, reacţiunea pozitivă a lui Wassermann, precum şi aceea care se obţine excepţional, întrebuinţînd serul sifilitic ca anticorp şi extractul lepros ca antigen, nu dovedeşte că leproşii cu reacţiune pozitivă să fie în acelaşi timp sifilitici. Nici reacţiunea pozitivă cu bacilii acidorezistenţi ai şobolanilor sau cu unele difteridee obţinute din lepră, nu dovedesc că ar fi un raport strîns de specificitate între maladia şobolanilor, sau între aceste difteridee şi între lepră.

5. Reacţiunea tuberculinei, precum şi aceea a devierii complementului sînt aplicabile în diagnosticul leprei şi la vindecarea maladiei; ele lasă să se întrevadă posibilitatea unui tratament specific al leprei.

Chestiunea specificităţii leprei a făcut deci progrese de la prima conferinţă de la Berlin. Înainte de toate, s-a admis constatarea făcută de Kalinderu şi de mine că leproşii reacţionează în urma tuberculinei lui Koch şi că prin aceste injecţiuni, starea leproşilor se poate ameliora. S-a constatat mai departe (în contra opiniei lui Slătineanu şi Danielopolu) că leproşii arată o reacţiune particulară, caracteristică pentru lepră în urma acestor injecţiuni, pe cînd d-nii Slătineanu şi Danielopolu credeau că numai leproşii care au şi tuberculoză ar fi sensibili pentru tuberculină.

Tot pe baza faptelor constatate de noi, am putut arăta că sînt indivizi care au fost leproşi, care însă nu mai au nici erupţiuni, nici bacili şi nici nu mai sînt sensibili pentru tuberculină. Aceşti indivizi pot fi priviţi ca vindecaţi de lepră.

Conferinţa pe baza acestor constatări, la care s-au asociat şi experienţele altora, a enunţat deci că lepra se poate vindeca, ceea ce pînă la Conferinţa de la Bergen nu s-a putut afirma.

Cu ajutorul reacţiunilor de specificitate a leprei, s-a mai constatat că lepra are o înrudire intimă cu tuberculoza şi cu sifilisul.

Anume, reacţiunea lui Wassermann, care constă într-o afinitate între sîngele sifiliticilor şi între substanţa sifilitică sau alte substanţe particulare, se produce şi în cele mai multe cazuri de lepră, adică sîngele leproşilor are o afinitate mare cu substanţa sifilitică. Am arătat că, pe cînd serul tuberculoşilor de obicei nu are afinitate cu tuberculina, serul leproşilor are o afinitate mare pentru tuberculină. Dacă însă, în loc de tuberculină întrebuinţăm un extract eteric de bacili ai tuberculozei, vedem că şi serul [de] tuberculos şi cel [de] lepros au o înrudire îndeaproape cu acest extract.

Înrudirea cea mai intimă există între serul leprosului şi între extractul eteric al leziunilor leproase. Am arătat că un extract din leproame vechi poate fi întrebuinţat cu folos pentru a arăta dacă cineva, care a fost lepros, mai are lepră sau dacă este vindecat: acest extract poate servi mai departe pentru diagnosticul leprei în cazuri în care avem a face cu boale care se pot confunda cu lepra, precum siringomielia, maladia lui Morvan etc.

În ceea ce priveşte *tratamentul leprei,* diferiţi membri ai conferinţei au recomandat diferite tratamente. Mai cu seamă nastina lui Deyke, în extract eteric, dintr-un microb acidorezistent, care însă nu este acela al leprei, precum credea la început Deyke, era recomandat cu multă reclamă pentru tratamentul leproşilor.

Însă membrii cei mai autorizaţi ai conferinţei care au încercat acest medicament, au arătat că, deşi în unele cazuri se observă o ameliorare cu acest tratament, totuşi în multe cazuri nu ajută sau are chiar urmări grave.

Eu însumi, am încercat o combinaţiune de injecţiuni cu extract eteric de bacili tuberculoşi în doze mici, cu administrare internă de oleu de Chaulmoogra şi am obţinut rezultate încurajatoare.

Alţii au încercat diferite extracte de culturi, afirmînd că ar fi culturi ale bacilului leprei; însă bacilul leprei nu se poate cultiva, aşa încît chiar baza acestui tratament era greşită.

Alţi autori afirmă că ar fi obţinut vindecări cu extracte ale oleului Chaulmoogra. Într-adevăr, acest oleu dă de multe ori ameliorări însemnate, şi dacă prin extracţiune se purifică de substanţele vătămătoare din cauza cărora se ia cu greutate, este probabil că va da rezultate şi mai bune.

Însă cu toate aceste medicamente, precum şi cu toate rezultatele încurajatoare obţinute prin emanaţiunile de radium, nu se cunoaşte pînă acum nici un caz care să se fi vindecat complet prin aceste medicamente.

Vindecările de lepră care s-au constatat şi la care reacţiunile de specificitate au dat un rezultat negativ nu au fost obţinute prin medicamente, ci s-au produs singure, fără medicamente. Am văzut doi asemenea indivizi care au fost leproşi, au trăit în condiţiuni igienice, s-au îngrijit bine şi astăzi, după 20—30 de ani, nu mai au decît resturile boalei, iar de mulţi ani nu au mai avut nici o nouă manifestaţiune de simptome; aceşti indivizi nici nu au mai dat reacţiunile pozitive de lepră pe care le-am observat la toţi leproşii activi. Am putut deci declara că lepra se poate vindeca şi prin această declaraţiune am putut sădi în inima tuturor acestor nenorociţi speranţa că evitînd toate cauzele (excese) care redeşteaptă lepra, ducînd o viaţă liniştită şi igienică, şi ei au speranţa de a se vindeca.

Acestea sînt pe scurt rezultatele Conferinţei de la Bergen. Ea a adus pe de o parte probe noi pentru infecţiozitatea leprei, pentru importanţa izolării leproşilor ca mijlocul cel mai eficace pentru stingerea boalei, la care însă trebuie adăugată izolarea prin azile şi ridicarea stării igienice a ţării bîntuite; de altă parte, conferinţa s-a convins, graţie reacţiunilor de specificitate, de posibilitatea unei complete vindecări a acestei boale teribile.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DESPRE O EPIDEMIE PRODUSĂ DE BACILUL „TIFI MURIUM“

La 14 mai a.c., M. C. ne-a invitat să studiem o epidemie care se declarase în familia sa, cîteva zile după ce mînuise și răspîndise în casa sa culturi de *tifi murium* întinse pe pîine, spre a omorî șoareci. O parte din cultură a fost dată unui locatar al casei. Aceste persoane nu și-au dezinfectat mîinile după ce au manipulat culturile. Două zile după această manipulare dl. și d-na C. au cefalee, limba saburală, greață, gastralgie, diaree și febră.

A doua zi trei copii, bucătăreasa, soțul bucătăresei și soția locatarului care răspîndise cultura la el, se îmbolnăvesc cu aceleași simptome.

În aceeași zi d-na și dl. C. se restabilesc, pe cînd la copilul cel dintîi atins, febra crește pînă la 40°, transpiră, limba este încărcată, apare o rozeolă pe abdomen, cefaleea se intensifică, apoi apare puțin delir și diaree cu gastralgie și enteralgie.

Întreaga familie, cu excepția unui om de serviciu sosit cu două zile după răspîndirea culturii, s-a îmbolnăvit deci aproape simultan și cu aceleași simptome. Persoanele cele mai grav atinse, băiețelul, bucătăreasa și soțul ei, s-au însănătoșit după 4—8 zile de boală.

Întrucît familia mîncase pește — care de altfel era foarte proaspăt — chiar în ziua în care se răspîndise cultura, s-a crezut pentru moment că este vorba de o intoxicație alimentară. Totuși ancheta noastră a stabilit că mai multe persoane care mîncaseră din același pește au rămas sănătoase, iar altele care nu mîncaseră, însă care manipulaseră culturile de bacilul *tifi murium,* s-au îmbolnăvit. Se poate deci exclude intoxicația prin pește.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Am adunat restul de culturi şi am luat sîngele de la două persoane bolnave, iar dejecţiunile şi urina de la trei.

Sîngele a fost utilizat pentru încercări de aglutinare şi de fixare a complementului. Aglutinarea sîngelui cu bacilul tifusului şoarecilor şi chiar cu bacilul identic cultivat din sîngele unuia dintre bolnavi, a dat un rezultat puţin satisfăcător, neaglutinînd decît în titru de 1 : 50.

De asemenea, serul sîngelui întrebuinţat ca anticorp şi un extract de bacil *tifi murium* şi de paratifus B nu au dat o deviere completă.

Într-unul din cazuri, sîngele a dat o cultură pură a unui microb din grupul paratific B. Dejecţiunile au dat, după izolare pe geloză cu malahit şi pe Drigalski, un microb prezentînd toate caracterele aceluiaşi grup (pe lapte, Barsikov, Löffler etc.).

Se poate presupune că în aceste cazuri foarte uşoare, organismul bolnavilor, deşi conţine un microb din grupul paratifusului B, nu era destul de modificat pentru ca sîngele lor să includă o cantitate notabilă de anticorpi şi de aglutinine.

Într-adevăr, microbul cultivat din sîngele, din urinile şi din dejecţiunile bolnavilor a fost aglutinat : 1° cu titrul de 1 : 2000, de un ser paratific B cu titrul de 1 : 10 000 şi 2° cu titrul de 1 : 5000 cu un alt ser preparat cu bacilul *tifi murium* avînd titrul de 1 : 6000 pînă la 1 : 10 000. Serul acesta din urmă nu produce aglutinarea bacilului paratific B decît cu 1 : 2000.

Aceste cercetări dovedesc în mod neîndoios că este vorba în cazul nostru, de o infecţie prin *tifi murium,* deoarece numai persoanele care au atins culturile de aceşti microbi s-au îmbolnăvit.

Cum însă Löffler şi alţii susţin că nu sînt bine stabilite cazurile descrise pînă azi de transmisiune ale bacilului *tifi murium,* a trebuit să căutăm alte dovezi pentru a stabili această posibilitate din punct de vedere bacteriologic, care are oarecare importanţă practică.

Iată rezultatele acestor cercetări : se amestecă în mîncarea a 6 şoareci dejecţiuni, urină şi sînge de la bolnavi. Şoarecii mor după 3—8 zile şi culturile din organele lor dau acelaşi microb din grupul paratificului B.

Se amestecă în hrana a 5 şoareci culturi obţinute din sîngele bolnavilor, şi în aceea a altor 5 şoareci, culturi izolate şi dejecţiuni de la aceiaşi bolnavi : animalele mor toate între 6—10 zile, cu leziuni de tifus murin. Se obţine acelaşi rezultat cu bacilul *tifi murium* şi cu microbii provenind de la şoarecii injectaţi pe cale subcutană.

O experienţă de control făcută cu trei culturi de paratifus B de diferite proveniențe dă un rezultat cu totul diferit : dintre 10 şoareci cărora li s-a dat să absoarbă în hrana lor paratificul B, unul singur sucombă a zecea zi. Printre 6 șoareci infectați pe cale subcutanată cu paratificul B, 4 mor a doua zi și un altul a șasea zi, prezentînd leziunile cunoscute.

O altă serie de cercetări comparative s-a referit la caracterele morfologice ale microbului izolat de la bolnavi.

Prin metoda lui Löffler și Zetthow, am examinat paralel bacilul paratific B din șase proveniențe diferite (originare de la Institutul maladiilor infecțioase din Berlin), bacilul tifusului șoarecilor și bacilul izolat de la bolnavi.

Toate preparatele paratificului B arată cili lungi ondulați, adesea în fascicule și rețele, pe cînd bacilul *tifi murium*, precum și bacilul izolat de la bolnavi, arată particularitățile descrise de unul din noi în 1908 [1]), la ultimul Congres de igienă de la Berlin și anume, că cilii acestor bacili sînt mult mai scurți, mai rigizi, mai puțin ondulați, mai groși, astfel încît este ușor să-i distingem de bacilii paratifusului B. *Pare deci, că față de rezultatul anchetei și cercetărilor noastre, nu mai este permis a nega posibilitatea că bacilul* tifi murium *să poată produce, în anumite cazuri, epidemii la om.*

---

[1]) Babeș, *Referat despre bacilii grupei tifus*, Congresul de igienă din Berlin, 1908 (N.A.).

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CORPUSCULII METACROMATICI AI BACILILOR ACIDOREZISTENŢI

Se ştie de mult că în cazuri cronice, bacilii tuberculoşi prezintă o stare granuloasă. Se poate obţine această stare, conservînd sputele timp de mai multe săptămîni [1]).

În 1886 am descris granulaţii particulare ce se găsesc în culturi vechi de bacili [2]). Am pus în evidenţă aceste grăunţe printr-o şedere de mai multe zile în soluţia Ehrlich, după ce le-am decolorat puternic şi colorat din nou în mod intens prin albastru de metilen. Prin acest procedeu, grăunţele rămîn roşii, pe cînd bastonaşele sînt albastre sau violet palid. Aceste grăunţe sînt ovale sau rotunde, şi de obicei, terminale. În figura ce însoţeşte textul se vede că aceste grăunţe pot depăşi grosimea bacilului. Se găsesc de obicei la extremităţi şi uneori unul sau două în mijlocul bastonaşului. Pe alocuri aceste grăunţe se găsesc libere la extremitatea bastonaşelor sau fără raport cu bacilii. În focare vechi tuberculoase care nu mai conţin bacili, totuşi virulente, am găsit adesea aceste grăunţe acidorezistente.

Descrisesem grăunţe asemănătoare în lepră, al cărei bacil prezintă de obicei granulaţii analoge şi pe care le colorasem prin metoda Gram, înlocuind violetul de genţiană prin acţiunea prelungită a safraninei anilinizate [3]). Cea mai mare parte a figurilor din monografia mea asupra histologiei leprei (1898) sînt colorate în acest mod (acţiunea prelungită a safraninei, anilinizată la 60° timp de 24—60 ore şi iodo-iodurată mai multe minute, ulei de anilină, xilol). Aceste granulaţii se prezintă fie

---

[1]) Babeş, Cornil, Journal de l'Anatomie, 1883 (N.A.).

[2]) Cornil, Babeş, *Les Bactéries*, ed. 2-a, p. 686 (N.A.).

[3]) Babeş, *Histologie der Lepra*, Lepraconferenz, 1897 şi monografia, Karger, Berlin, 1878 (N.A.).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

la extremitatea bacililor formînd uşoare îngroşări, ca în tuberculoză, atingînd însă un volum mai considerabil, fie la mijlocul bacililor uşor ascuţiţi sau fuziformi, determinînd uşoara umflătură de la mijlocul acestor bacili. Prin această metodă se reuşeşte numai cu greu a se pune în evidenţă granulaţiile rezistente ale bacilului tuberculozei.

Aceleaşi granulaţii pot fi puse în evidenţă în bacilii leprei prin diferitele metode întrebuinţate pentru colorarea corpusculilor metacromatici.

În lepră este deci vorba de corpusculii metacromatici (Babeş-Ernst) pe care îi putem pune încă în evidenţă la acidorezistenţi, prin metoda lui Ehrlich sau lui Ziehl, sau printr-o modificare a metodei lui Gram. Sînt aceiaşi corpusculi ce se găsesc în mod izolat în leproame vechi şi în anumiţi ganglioni în care ei pot atinge un volum mai mare.

Cu toate că aceşti corpusculi sînt mai puţin bine coloraţi în bacilii tuberculozei prin metodele destinate colorării corpusculilor metacromatici decît în bacilii leprei, nu încape îndoială că este vorba de aceleaşi formaţiuni. Nu avem decît să comparăm o cultură a bacilului difteriei colorată în vederea corpusculilor metacromatici, pentru a ne convinge. În aceşti bacili reuşim de asemenea să colorăm corpusculii metacromatici prin metoda lui Gram. Rezultă de aci că corpusculii metacromatici ai bacililor acidorezistenţi sînt mai acidorezistenţi decît restul bacilului şi că ei reprezintă probabil părţile cele mai rezistente ale bacililor. Ei se colorează prin metoda lui Gram.

Se ştia de asemenea că printr-o coloraţie intensă prin Gram, se pot colora în totalitatea lor bacilii leprei şi acei ai tuberculozei.

Iată deci fapte ce erau cunoscute înainte de comunicarea lui Much[1]) asupra granulaţiilor neacidorezistente ale bacilului tuberculozei. Se vede că însuşi titlul comunicării lui Much pare a fi în contrazicere cu datele anterioare. Însă studiind granulaţiile gramofile ale bacilului tuberculozei printr-o coloraţie prelungită combinată cu Ziehl şi cu Gram, ne putem convinge cu uşurinţă că granulaţiile lui Much se colorează bine şi cu metoda lui Ziehl.

În spute, în organele tuberculoşilor, făcînd preparate paralele cu Ziehl simplu, cu Gram, şi cu Ziehl şi Gram combinate, se vede că bacili coloraţi cu Ziehl prezintă aceiaşi corpusculi metacromatici, dacă sînt coloraţi sau cu Gram sau cu Ziehl în mod prelungit. În vechile focare tuberculoase, în vechile culturi sau spute, se constată de asemenea că acele granulaţii care iau Gram, iau de asemenea Ziehl, pe cînd restul bacilului devine din ce în ce mai palid; pînă la urmă nu se mai colorează prin Ziehl, însă ia încă albastrul de metilen.

---

[1]) Much, *Über din granuläre, nach Ziehl nicht färbbare Form der Tuberculosevirus*, Beitr. z. Klin. der Tuberculose, t. VIII, 1907, v. 1, p. 85, Centralbl. f. Bakt., t. XLIX, v. 3, febr. 1909 (N.A.)..

În acelaşi timp, granulaţiile acidofile şi gramofile devin mai numeroase. Însă mai tîrziu, granulaţiile pierd încetul cu încetul acidorezistenţa lor, pe cînd gramofilia lor rezistă timp mai îndelungat.

Această ultimă calitate face utilă, în diagnosticul tuberculozei, coloraţia după metoda lui Much.

Această colorare prezintă totuşi mai multe inconveniente. Mai întîi sînt greu de comparat diferitele preparate colorate în moduri diferite, ţinerea prelungită a preparatelor în soluţia colorantă poate da naştere precipitatelor, care uneori sînt greu de eliminat de pe preparate. Pot să existe diferiţi microbi sau produse nucleare şi altele, care să fie uşor confundate cu granulaţiile de origine bacilară. Pentru a evita aceste inconveniente, am întrebuinţat deci în cercetările mele, metoda Ziehl-Gram indicată mai sus [1]: colorarea prin Ziehl, acid clorhidric sau acetic diluat, spălare radicală, colorare prelungită la 37° după Gram-Weigert, deshidratare prin anilină, xylol. Prin această metodă ne convingem uşor de semnificaţia corpusculilor gramofili. Într-adevăr, cu această metodă găsim adesea între sau în jurul granulaţiilor metacromatice trăsături roşii de unire, care ne dau întreaga certitudine că este vorba de fapt de resturi de bacili ai tuberculozei. *Prin această metodă se obţin preparate frumoase în care putem urmări pe acelaşi preparat leziunile ţesuturilor, în raport cu diferitele modificări ale corpusculilor metacromatici şi ale bacililor tuberculozei, prcum şi granulaţiile gramofile ale lui Much, care nu iau Ziehl.*

REZUMAT

1. Corpusculii metacromatici ai bacililor acidorezistenţi adesea se colorează rău prin metodele clasice întrebuinţate pentru colorarea corpusculilor metacromatici ai lui Babeş-Ernst.

2. *În bacilii proaspeţi*, aceşti corpusculi se colorează bine cu metoda lui Ehrlich şi aceea a lui Ziehl, în acelaşi timp cu restul bacilului. La această epocă, colorarea prin safranina iodurată arată corpusculii în roşu închis şi bastonaşele în roz (mai ales în lepră). Colo-

---

[1] Fontes, *Chemische Natur der Tuberkelbazillen*, etc., Centralbl. f. Bakt., 1907, t. XLIX, v. 1, p. 85; descrie de asemenea o metodă combinată de Ziehl cu Gram, dar mai puţin intensă şi avînd un alt scop (N.A.).

rarea rapidă prin Gram pune în evidență mai ales corpusculii, pe cînd Gramul prelungit colorează întreg bacilul. Prin metoda mea combinată (Ziehl-Gram-Weigert) corpusculii sînt colorați în albastru închis și bastonașele în roșu.

3. *În bacilii mai vechi* corpusculii se colorează bine prin Gram și Ehrlich, iar restul, adesea prin culori simple. Prin colorația mea combinată, corpusculii se colorează în albastru, bacilii în roz palid.

4. *În culturile din focare foarte vechi,* se găsesc adesea toate tranzițiile între bacili și corpusculi liberi. Aceștia din urmă se colorează cînd încă prin Ehrlich, cînd numai prin Gram prelungit (granulațiile lui Much). Tratînd preparatul prin procedeul meu combinat, vedem adesea lîngă corpusculii gramofili părți roze formînd trăsături de unire între corpusculi și care ne dau întreaga certitudine că avem a face cu resturi de bacili și în speță cu corpusculi metacromatici.

5. Deoarece există culturi vii și focare încă virulente, în care nu găsim decît acești corpusculi, rezultă *că corpusculii metacromatici sînt părțile cele mai rezistente ale acestor bacili.*

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

„TRATATUL DESPRE TURBARE“ *)

ANATOMIA PATOLOGICĂ A TURBĂRII

CAPITOLUL IX

1. Leziunile macroscopice la om; 2. Leziunile macroscopice la cîine şi la alte animale; 3. Leziunile fine. Leziuni fine ale sistemului nervos, ale glandelor salivare, ale pancreasului şi ale capsulelor suprarenale, ale bulbului ocular, ale cicatricei muşcăturii, ale sîngelui, ale sistemului hematopoietic, ale tubului digestiv, ale aparatului respirator, ale sistemului urogenital. Modificări chimice ale lichidelor şi ale ţesuturilor.

1. LEZIUNILE MACROSCOPICE ÎN TURBAREA OMULUI

S-au căutat mult timp leziuni specifice în turbare; am văzut că s-au privit ca atare anumite vezicule sublinguale (*les lysses*), în timp ce autori foarte conştiincioşi n-au remarcat nimic particular în regiunile unde ar trebui să se afle aceste vezicule. S-a constatat o dilataţie a venelor de la rădăcina limbii, cîteodată o iritaţiune la intrarea canalelor glandelor salivare, dar aceste semne n-au nimic caracteristic. În sfîrşit, Mead şi apoi Van Swieten au constatat ca regulă generală că nu găsim la autopsie nici un semn particular în turbare. „*Verum aperta aliquotus cadavera hydrouhoborum, nulla inflammationis signa dedisse etiam legitur; celeberrimus Maedies*

---

*) Traité de la Rage.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

pariter fatetur, quod in tali cadavere, in capite, fauciabus pectore et ventricule nihil insoliti invenit" [1]).

De obicei se găsesc leziuni de asfixie mai mult sau mai puţin pronunţate. Totuşi, în urma a numeroase autopsii de turbaţi, am găsit leziuni demne de a fi relevate şi care nu pot fi atribuite unei simple asfixii.

Rezultatele autopsiei sînt diferite, după forma maladiei.

În forma furioasă, la persoanele moarte într-un acces de furie, se găseşte cîteodată o congestie a feţei, cîteodată chiar însoţită de mici echimoze. Le-am mai descris de asemenea şi pe conjunctive. Se văd adesea bose sanguine destul de considerabile, pe diferite părţi ale corpului, la mîini, la cap; acestea sînt semne de căzătură sau violenţe la care s-au dedat bolnavii. Plăgile prin muşcătură sînt de obicei cicatrizate şi nu prezintă nimic anormal, nici un semn de iritaţiune la nivelul cicatricelor; singure, rănile produse de lup rămîn adesea deschise, uneori supurînde sau gangrenate; găsim adesea sfărîmături osoase.

Fracturile osoase superficiale sînt frecvente; în două cazuri am constatat o fractură a osului craniului. Într-unul din aceste cazuri, fractura a fost consolidată; se observă la nivelul regiunii temporale drepte o perforaţie cu marginile tocite de un proces de reparaţie, asemănătoare cu o rană produsă de o armă de foc. Adesea se găsesc lambouri formate din ţesuturi superficiale şi profunde pe cale de cicatrizare; pielea capului mai ales este adesea ridicată în plăci largi, lăsînd gol periostul acoperit de muguri cărnoşi.

Preparînd nervii regiunii muşcate, nu am găsit nimic anormal. Nervii se găsesc adesea înecaţi într-un ţesut hiperemiat, injectat şi edemaţiat, prezentînd rar în vecinătatea rănii mici echimoze. În 3 cazuri, nervii regiunii muşcate nu au fost virulenţi; într-un caz, trigemenul rupt de dinţii lupului turbat a fost găsit virulent.

Cadavrul este de obicei puţin modificat, totuşi se observă cîteodată o oarecare redoare musculară, muşchii fiind hiperemiaţi, livizi şi dînd impresia că ai în faţa ta cadavrul unuia ce a sucombat de tetanos, de o meningită, sau de o moarte violentă prin traumatism sau prin asfixie. Pupilele sînt adesea inegal dilatate, conjunctivele adesea injectate; organele genitale adesea turgescente, penisul mai ales se găseşte adesea în semierecţie, prezentînd, ca în majoritatea bolilor infecţioase acute sau în asfixie, o scurgere de cîteva picături de spermă; testiculele, la fel, sînt de obicei turgescente.

---

[1]) Boerhaave, com., t. III, p. 562 (N.A.).

Capul-creierul. Deschizînd cavitatea craniană se observă că diploia osului bolţii craniene este congestionată; în majoritatea cazurilor, creierul este turgescent, tumefiat, greu, acoperit de meninge a căror reţea vasculară este extrem de roşie, hiperemiată. Vasele meningelor sînt congestionate ca într-o meningită.

S-a căutat puroi, dar nu s-a găsit niciodată în turbare. Meningele sînt umede, ca şi cînd ar fi infiltrate de o substanţă puţin gelatinoasă, incoloră. Nu este rar să se găsească pete hemoragice mici sau destul de întinse, în diferite părţi ale meningelor, mai rar la convexitate, mai adesea în părţile posterioare, pe protuberanţă, pe bulb, pe creierul mic sau pe lobul occipital. Circumvoluţiunile sînt aplatisate şi şanţurile dispărute sub efectul creşterii presiunii intracerebrale.

Ridicînd creierul, se găseşte la baza craniului o cantitate de lichid sanguinolent, creierul este mai umed, mai moale, mai plastic; substanţa corticală ca şi substanţa albă sînt tumefiate, substanţa corticală este cenuşie-roză; substanţa albă este pătată cu puncte sanguine şi cîteodată ea prezintă foarte mici echimoze; ventriculii conţin puţin lichid, ependimul fiind de obicei într-o stare de ramolisment. Nu este rar să se găsească în diferitele părţi ale creierului regiuni mai injectate şi focare puţin ramolite sau edemaţiate. Se observă de asemenea mici echimoze, cîteodată la nivelul planşeului celui de-al patrulea ventricul, cîteodată la nivelul celor laterale; acest planşeu este adesea locul unei hiperemii remarcabile, a unei tumefacţiuni şi a unor mici hemoragii de-abia vizibile.

Măduva. Părţile centrale ale măduvei spinării, mai ales substanţa coarnelor anterioare şi a regiunii din jurul canalului central sînt de obicei puţin ramolite, puţin hiperemiate şi adesea pătate de mici hemoragii. O hemoragie uneori îndeajuns de abundentă între dura-mater şi pia-mater a regiunii lombare se întîlneşte destul de frecvent. Ea se infiltrează uneori în pia-mater a acestei regiuni, totdeauna foarte hiperemiată. Un uşor edem al măduvei este aici aproape caracteristic; găsim şi o hiperemie a părţilor centrale ale coarnelor anterioare, la fel ca la meninge.

Simpaticul şi ganglionii săi, ganglionii spinali, frenicul şi pneumogastricul sînt în aceeaşi măsură de congestionaţi, uneori edemaţiaţi şi uşor tumefiaţi. Wagner, Krukenberg, Brouardel, presupun că congestia encefalului nu este decît o consecinţă a asfixiei.

Este totuşi uşor de constatat că ei s-au înşelat: niciodată asfixia nu produce această stare de hiperemie activă, de turgescenţă, de presiune intracerebrală; ea nu este niciodată, ca în cea mai mare parte din cazurile de turbare, însoţită de focare de ramolisment, mai mult sau mai puţin localizate la nivelul planşeului sau a substanţei cenuşii a măduvei.

În două cazuri de turbare paralitică observate, leziunile au fost puţin diferite, căci hiperemia şi turgescenţa creierului erau mult mai puţin accentuate: în timp ce leziunile medulare erau mai pronunţate, ramolismentul era mai curînd edematos, însoţit de pigmentarea meningelor; la secţionarea măduvei la nivelul umflăturii lombare, substanţa medulară hernia şi se revărsa; substanţa albă era albicioasă şi gelatinoasă, substanţa cenuşie foarte hiperemiată şi ramolită.

Tubul digestiv. Faringele este totdeauna foarte congestionat; eu am găsit în el adesea mici hemoragii, mai ales la nivelul glotei. Înţelegem pînă la un anumit punct descripţia lui Aromatorius, care considera aceste hemoragii ca originea leziunii de turbare. Nu putem nega în turbare această congestie, această tumefacţiune adesea remarcabilă în fundul gîtului şi a părţii profunde a faringelui. Boerhaave şi Van Swieten au descris chiar producţiuni pseudomembranoase ale faringelui. Am constatat eu însumi aceste false membrane produse prin mucozităţi îngroşate şi vîscoase.

Glandele salivare sînt modificate în majoritatea cazurilor, adesea sînt foarte congestionate. Aici am văzut hemoragii mai mult sau mai puţin întinse.

Aceste sufuziuni sanguine explică descripţia lui Menetrios, care a văzut aceste glande aproape negre.

Congestia şi tumefacţia faringeană se continuă pe partea superioară a esofagului.

Stomacul, contractat de obicei, prezintă o mucoasă injectată rozăcenuşie, tumefiată, ramolită, prezentînd adesea mici echimoze şi eroziuni hemoragice. Această hiperemie se continuă în duoden cu tumefacţia aparatului limfatic. Stomacul este de obicei gol, mucoasa acoperită de obicei de o secreţie vîscoasă, cîteodată sanguinolentă.

Intestinele sînt mai ales contractate, conţinînd puţine materii fecale, pe alocuri mucoasa hiperemică; se remarcă adesea o uşoară tumefacţie a aparatului folicular.

Ficatul este adesea puţin hipertrofiat, de o coloraţiune mai roşie decit de obicei. La secţiune, el sîngerează abundent şi ţesutul interstiţial se înroşeşte.

Vezicula biliară este plină cu bilă de culoare închisă.

Pancreasul este cîteodată tumefiat, ramolit, hiperemiat, cîteodată mai umed.

Aparatul respirator. Mucoasa pituitară este congestionată, uneori edemaţiată, într-un caz cu mici echimoze.

Mucoasa laringelui, mai ales în părţile posterioare la nivelul coardelor vocale, este puţin congestionată şi căile aeriene conţin adesea o mare cantitate de substanţă spumoasă ; cîteodată se constată o stare catarală ; mucoasele traheale şi bronhice sînt în acest caz tumefiate, ramolite, roşii şi acoperite de mucozităţi. Plămînii sînt umflaţi, foarte congestionaţi la bază ; adesea ei prezintă aici o consistenţă gelatinoasă. În general, la secţiunea plămînilor (mai ales în părţile posterioare) se găseşte o mare cantitate de lichid spumos. În părţile declive, acest lichid mai sanguinolent conţine puţin aer ; adesea în ţesutul hiperemiat se găsesc zone rău limitate de hemoragie. Este vorba deci de o dilataţiune pronunţată a alveolelor, însoţită uneori de emfizem interstiţial, care se poate întinde la ţesutul celular al mediastinului şi să devină subcutanat. După mine, leziunile cele mai importante sînt edemul pronunţat pulmonar, sau edemul mai puţin pronunţat, combinat cu o mare hiperemie şi hemoragie a părţilor inferioare şi posterioare ale plămînului. Acest edem este de obicei însoţit de un mare număr de pneumococi.

Alte organe. Leziunile *aparatului circulator* au fost puţin descrise pînă în prezent.

Inima este flască, de multe ori în diastolă. Muşchiul, palid, brun, cîteodată marmorat ; pericardul este puţin tumefiat, congestionat şi gelatinos, prezentînd uneori mici echimoze. În sîngele inimii, departe de a fi totdeauna lichid, găsim deseori chiaguri mari.

Nimic de notat în ceea ce priveşte vasele mari. *Ganglionii limfatici* sînt tumefiaţi, mai ales la copil.

Am găsit cîteodată o puternică tumefacţie a *ganglionilor* de partea muşcăturii. În regiunea axilară, de exemplu, ganglionii depăşesc cîteodată mărimea unui bob de fasole ; ei au o consistenţă moale şi sînt injectaţi. Într-un caz am putut constata tuberculoză ganglionară numai de partea muşcăturii.

În unele cazuri, la copil şi la cîine, toţi ganglionii gîtului şi mezenterului sînt la fel de tumefiaţi.

Găsim adesea o uşoară hipertrofie a aparatului folicular limfatic, mai ales la copiii morţi de turbare.

Splina prezintă uneori o tumefacţiune foliculară şi hiperemie ; pulpa este puţin ramolită. Organul este adesea străbătut de granulaţiuni mici galbene, care nu sînt decît foliculi în degenerescenţă. În alte cazuri, această degenerescenţă este mai difuză.

Capsulele suprarenale sînt uneori mai suculente; substanţa corticală este galbenă palid şi puţin transparentă; substanţa neagră, bine pronunţată, ca şi substanţa albă medulară, au fost găsite, în anumite cazuri, gelatinoase şi hiperemice.

Rinichii sînt de obicei uşor tumefiaţi, ; capsula se detaşează uşor, suprafaţa este de culoare brună-violacee, cianozată ca în cazurile de asfixie. Cîteodată pe un fond cenuşiu-gălbui se observă o marmorare produsă de o fină reţea vasculară. Suprafaţa este netedă; uneori mai fragilă, mai umedă, puţin mai palidă decît piramidele, cu cîteva vase congestionate. Rinichii se prezintă deci cianozaţi şi în acelaşi timp ca într-o maladie infecţioasă sau ca la începutul unei iritaţiuni parenchimatoase sau interstiţiale.

În *vezică,* se găseşte urină diluată, adesea aproape decolorată, limpede; mucoasa este puţin congestionată ca şi cea a ureterului, a *veziculelor seminale* şi a *prostatei.*

Testiculele sînt adesea turgescente, parenchimul este reliefat; la secţiune, el este foarte congestionat, de o coloraţiune roşie-gălbuie. Epididimul este de asemenea hiperemiat. În cazurile de turbare paralitică aceste organe sînt de obicei flasce şi palide.

La femeie, există deseori hiperemia şi turgescenţa vulvei şi a vaginului. Mucoasa uterului este uneori tumefiată, ramolită, hiperemică sau hemoragică. În cavitatea uterului şi în cea a trompelor găsim uneori sînge sau mucus sanguinolent.

2. LEZIUNI MACROSCOPICE LA CÎINE

Nocard distinge: 1) leziunile diseminate, mai curînd *accesorii,* variabile după forma evolutivă a boalei şi după specia animală; 2) leziunile *speciale* ce-şi au sediul în centrii nervoşi şi în glandele salivare. Noi nu putem accepta această diviziune, căci, pe de o parte, găsim adesea virulenţă în alte organe decît în cele citate de Nocard, şi, pe de altă parte, am găsit leziuni în organele ce nu sînt virulente.

Putem divide leziunile după speciile animale şi după perioada boalei. Leziunile carnivorelor se disting în general de cele ale rumegătoarelor şi de ale altor animale. În turbarea furioasă, leziunile vasculare şi asfixiile predomină, în timp ce în forma paralitică găsim mai ales degenerescenţe.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

La carnivore trebuie notată întîi o slăbiciune extraordinară, o stare de nepăsare şi de murdărie, însoţite adesea de leziuni traumatice.

Meningele, creierul, măduva sînt totdeauna foarte hiperemiate; uneori cu mici hemoragii meningee, mai ales la nivelul bulbului şi în partea lombară a măduvei.

Lichidul cefalorahidian este limpede şi ependimul este adesea ramolit. Substanţa cenuşie a bulbului şi a măduvei este hiperemiată şi ramolită. La cîine, ca şi la om, se găsesc adesea părţi unde ramolismentul este mai pronunţat, cu hemoragie în jurul canalului central; în coarnele anterioare, se observă focare de mielită pronunţată, de unde pornesc cîteodată degenerescenţe ascendente care se propagă în cordonul lui Burdach sau spre periferia măduvei.

Mucoasele sînt tumefiate şi hiperemiate. Mucoasa gurii acoperită de o secreţie cenuşie, murdară, puţin aderentă, datorită în mare parte prafului, pămîntului; este uscată, roşie închis, acoperită de eroziuni, de zgîrieturi şi cu mici pierderi de substanţă.

Mucoasa faringelui, glotei, a părţii superioare a esofagului, sînt îngroşate, acoperite de mucozităţi vîscoase.

Glandele salivare sînt de obicei turgescente, hiperemiate, înconjurate de ţesut conjunctiv edemaţiat, hiperemic; cîteodată prezintă echimoze sau o infiltraţie hemoragică.

Glandele sublinguale şi submaxilare sînt aproape totdeauna mai modificate decît parotidele.

Stomacul este contractat şi gol. Uneori conţine şi corpi străini; bucăţi de lemn, de pămînt, pietricele, paie, păr, iarbă, cîrpe. Mucoasa tumefiată, hiperemiată, adesea echimotică, acoperită de un mucus brun închis, sanguinolent, vîscos.

Intestinul este gol şi retractat, cuprinzînd uneori corpuri străine. Mucoasa sa este în aceeaşi stare de iritaţiune ca cea a stomacului.

Ficatul este de obicei tumefiat şi hiperemiat; splina este de obicei puţin tumefiată, ramolită şi hiperemiată, prezentînd în anumite cazuri foliculii tumefiaţi.

Pancreasul este hiperemiat, chiar echimotic; el este tumefiat, edemaţiat şi ramolit.

Peritoneul este congestionat şi uneori echimotic.

Mucoasa căilor respiratorii este tumefiată şi acoperită de un lichid spumos abundent. Plămînii sînt umflaţi şi edemaţiaţi, părţile posterioare marginale cîteodată hiperemice, cîteodată atelectazice.

Inima este de obicei flască, sîngele negru şi coagulat.

Pe pleură şi pe peritoneu, la baza inimii, se observă adesea mici echimoze, ca în asfixie.

Rinichii sînt tumefiaţi, suprafaţa este cianozată sau prezintă un fond palid foarte injectat; substanţa corticală este de obicei mai umedă şi mai palidă ca piramidele. Urina conţine în general zahăr, albumină şi cilindri.

Testiculele sînt adesea turgescente; mucoasa genitală şi cea a vezicii congestionate.

Aceleaşi leziuni aproape, se observă la lupi şi la pisici.

La cal, Nocard remarcă mai ales congestie şi edem al faringelui şi laringelui. Stomacul şi intestinul subţire sînt aproape goale, cu mucoasele echimotice, brune, şi conţin adesea corpuri străine. Se găsesc aceleaşi caractere de iritaţie în intestinul gros. La rumegătoare, congestia meningelor este mai puţin pronunţată.

Nocard descrie la rumegătoare următoarele leziuni:

Rumenul, destins de către gaze conţine alimente uscate; foiosul conţine de asemenea mase întărite; rînza şi intestinul sînt goale; cel mai adesea, mucoasa este congestionată şi echimotică. Rinichii sînt puţin sau de loc alteraţi, urina pare în toate cazurile să conţină zahăr din abundenţă (Percher, Rabieaux şi Nicolas).

Se observă, în sfîrşit, aceleaşi leziuni şi la căpriori.

3. LEZIUNI FINE

Leziuni fine ale glandelor salivare [1]. Glandele salivare prezintă în turbarea cîinilor leziuni foarte variate. În unele cazuri nu se găsesc în parotidă nici leziuni macroscopice, nici leziuni microscopice. Eu nu am remarcat atunci decît o hiperemie adesea însoţită de tumefierea celulelor epiteliale; aceste celule conţin o anumită cantitate de grăsimi; celulele perivasculare fixe sînt puţin tumefiate şi conţin de asemenea o cantitate de granulaţii grăsoase. Acinii glandei sînt adesea dilataţi, protoplasma este clară, vacuolară; nucleul nu prezintă nici o particularitate. În lumenul veziculelor se găseşte un lichid ce conţine corpusculi mici, rotunzi sau alungiţi, hialini, de diferite mărimi; unii abia vizibili cu imersia, coloraţi în violet cu Mann şi în violet palid cu hematoxilină-eozină; ei au cîteodată vacuole mici şi mici corpusculi bazofili şi se aseamănă deci cu corpusculii lui Negri.

În alte cazuri, se găseşte o degenerescenţă gravă a celulelor glandulare şi o intensă proliferare a ţesutului interstiţial.

---

[1] Babeş V., Ionesco M., *Lésions rabiques des glandes salivaires et du pancreas*, C. R. de la Soc. de Biol., 1909, t. 66, p. 137 (N.A.).

D-şoara Ştefănescu[1]) a găsit într-un caz la cîine asemenea corpusculi în protoplasma celulelor glandulare, unde sînt mult mai rari decît în lumenul veziculelor.

Conductele excretoare sînt dilatate, epiteliul lor este cîteodată comprimat sau proliferat, lumenul umplut de o substanţă albuminoasă, colorată în violet palid cu hematoxilină-eozină ; ele au un aspect vitros. În lumenul lor se găsesc totdeauna corpusculi mult mai mari decît corpusculii lui Negri, alungiţi sau rotunzi, coloraţi în violet palid, avînd un fel de capsulă fină, mai întunecată, cu mici nodozităţi.

În alte cazuri, glanda, mai ales cea submaxilară, este mult mai modificată ; leziunile histologice sînt foarte pronunţate. Elsenberg[2]) descrie în aceste cazuri o proliferare celulară abundentă şi a ţesutului celular interstiţial. *În vecinătatea capilarelor* şi a filetelor nervoase, unii lobuli glandulari sînt invadaţi şi şterşi de cîte o infiltraţiune leucocitară ; celulele secretorii, mici, granuloase, conţin cîteodată mai mulţi nuclei. Celulele semilunare sînt hipertrofiate, granuloase. Acinii înconjuraţi de leucocite emigrate, în degenerescenţă granulo-grăsoasă.

Aceste leziuni nu constituie totuşi regula, cum pretinde Elsenberg.

Adesea aceste glande nu conţin decît puţin ţesut embrionar de-a lungul vaselor dilatate ; endoteliul şi celulele fixe ale pereţilor vasculari sînt tumefiate şi adesea infiltrate cu grăsime.

Se găseşte adesea o infiltraţie edematoasă a ţesutului interstiţial, cu proliferarea celulelor fixe ; mai rar o invaziune leucocitară în ţesutul glandular.

Eu am văzut în preparatele de submaxilară colorate prin procedeul Mann, într-un caz de turbare la un copil, o infiltraţie embrionară destul de pronunţată în jurul vaselor şi conductelor secretorii. Această infiltraţiune era formată mai ales de fibroblaste, de celule cu prelungiri, de limfocite şi de poliblaste. Se putea vedea în plus o tumefiere a celulelor endoteliale. Unii ganglioni nervoşi mici prezentau semne particulare de iritaţie şi degenerescenţă.

În unii acini, lumenul era înlocuit cu o serie de vacuole mici, confluente. Aceste porţiuni glandulare cu granulaţii roşii formau cea mai mare parte a glandei. Pe alocuri, aceste granulațiuni lipseau complet în canaliculi. Epiteliul era bine conservat, lumenul cîteodată dilatat, conținînd corpusculi particulari. Acești corpusculi rotunzi, mai mici sau mai mari decît globulele roșii, se găsesc înecați în salivă sau fixați de celulele glandulare. Adesea acești corpusculi sînt neregulați, confluenți, periferia lor fiind mai bine colorată decît centrul; ei sînt colorați în roșu clar.

---

[1]) Ştefănescu, *Corpuscules de Negri dans les glandes salivaires*, Société de Biologie, 1907 (N.A.).

[2]) Elsenberg, *Die anatomischen Veränderungen der Speicheldrüsen bei Wutkrankheit der Hunde unde Menschen*, Centralbl. für die mediz. Wissensch., 1881, p. 225 (N.A).

Ar fi prematur să ne pronunțăm asupra semnificației acestor granulațiuni, ca și asupra celei a granulațiilor asemănătoare corpusculilor lui Negri, care se întîlnesc cîteodată în celulele glandulare sau în lumenul glandei.

Pancreas. Acest organ se comportă în turbare aproape ca și glandele salivare; partea glandulară este abia modificată. Se constată cîteodată o dilatare a lumenului canalului, ca și al canaliculelor; în lumen se vede o substanță omogenă sau hialină. Insulele lui Langerhans sînt bine conservate, țesutul interstițial adesea hiperemiat, endoteliul vaselor ca și celulele peretelui vascular sînt tumefiate și conțin adesea grăsime. Țesutul interstițial conține pe alocuri țesut embrionar format din mici celule rotunde, cu nucleu vezicular, cu protoplasma spumoasă sau care conține grăsime; rareori se găsesc polinucleare. În unele cazuri acest țesut formează pe alocuri noduli mici în jurul vaselor în proliferare.

Capsulele suprarenale arată în general o dispoziție destul de difuză a grăsimii în substanța corticală; totuși sînt cazuri unde grăsimea este limitată la stratul glomerular, și de asemenea deseori, la stratul reticulat. Stratul glomerular este adesea puțin proliferat, celulele glandulare mai numeroase și nucleii mai întunecați. Grăsimea în substanța reticulată înlocuiește adesea toată protoplasma celulei; în straturile mai profunde, ea este înlocuită de pigment. În mijlocul substanței corticale, se găsesc noduli embrionari mai ales de-a lungul vaselor; sînt mai curînd celule fixe cu nuclei rotunzi sau prelungiți, ce se găsesc destul de des în cariochineză.

Vasele mici ale acestei regiuni sînt de asemenea proliferate și adesea obliterate de mase celulare de origine endotelială și mai rar de fibrină sau de leucocite. În celulele endoteliale se găsesc cîteodată corpusculi hialini asemănători corpusculilor lui Negri.

Substanța medulară este de obicei puțin modificată. Sînt totuși cazuri în care și ea conține noduli embrionari în jurul vaselor sau în jurul unor celule nervoase.

Da Costa[1]) a găsit de două ori la cobai în celulele medulare ale organului corpusculi ce prezentau anumite caractere ale corpusculilor lui Negri, colorabile în roşu prin metoda Mann şi care conţineau vacuole.

Marinescu[2]) a descris în ultima vreme un caz în care substanţa medulară a fost invadată de un ţesut embrionar ce conţinea numeroase celule nervoase. Unele din acestea prezentau corpusculi ai lui Negri.

În alte cazuri, capsula suprarenală este mai puţin alterată şi conţine foarte puţine celule nervoase şi nu conţine corpusculii lui Negri. Ea nu prezintă decît o mică proliferare în substanţă medulară şi urme de inflamaţie la limita substanţei corticale. Se poate vedea, de-a lungul vaselor, o cantitate de celule mici embrionare, de natură leucocitară.

Sînge şi vase. Am semnalat în 1887[3]) leucocitoza cu polinucleare a sîngelui cîinilor turbaţi, constatînd chiar apariţia precoce a acestui fenomen.

Courmont şi Lesieur[4]) semnalează de asemenea această hiperleucocitoză cu polinucleare.

Aceşti autori au găsit mai ales hiperleucocitoza în perioada terminală; ea poate lipsi la iepuri şi cobai. După ei, această polinucleoză ar apare în acelaşi timp cu simptomele nervoase şi ar creşte progresiv pînă la moarte. Acumularea leucocitelor pe care am descris-o, în vasele centrilor nervoşi apărea cu o zi sau mai multe înaintea acestor simptome. După Courmont şi Lesieur, la cîine, numărul polinuclearelor normale este de 69%, în timp ce în turbare ar fi de 93%; la iepure, polinuclearele se ridică de la 45% la 94%; la cobai, în loc de 50% ele se ridică la 78%.

Sîngele ia o culoare întunecată; el este difluent. Analiza lui chimică nu arată nimic particular. Ragsky, în 1843, dă următoarele cifre la 1000 g: ser, 735; cheag, 292; apă, 769,6; fibrină, 4,8; hemoglobină, 133; albumină, 80,2; substanţe extractive, 12,4.

Udrasisky, examinînd diferitele ţesuturi în turbare, găseşte că conţinutul în apă al sistemului nervos este mai mare decît în stare normală. Acest fapt nu ar fi surprinzător, avînd în vedere edemul şi hiperemia meningelor şi substanţei cerebrale. Eu am semnalat în vasele mici (mai ales în cele din organele modificate de turbare) o proliferare a pereţilor pe socoteala celulelor endoteliale, infiltrarea acestor pereţi cu picături mici de grăsime, mase omogene, hialine şi vitroase. Aceste produse înlocuiesc adesea sîngele vaselor, se infiltrează cîteodată în pereţii lor sub forma de globule, semănînd pe alocuri cu corpusculii lui Negri.

---

[1]) Da Costa, Société des nat. portug., janvier 1908 (N.A.).
[2]) Marinescu, Comptes rendus de la Société de Biol., 1909, martie (N.A.).
[3]) Babeş, Virchow's Archiv, 1887, t. 100 (N.A.).
[4]) Courmont et Lesieur, Comptes rendus de la Société de Biologie, 1901, p. 98; Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 1898, séance du 15 novembre (N.A.).

Am descris apoi creşterea numărului leucocitelor, mai ales al polinuclearelor, producînd adesea o tromboză, o obliterare totală sau parţială a vaselor.

Aceste leziuni sînt precoce. Această mare proliferare a pereţilor vasculari, însoţită de o proliferare a ţesutului perivascular, poate fi întîlnită o zi sau două înaintea apariţiei simptomelor; ea este prima manifestare microscopică a turbării.

În vase, mai ales în cele din centrii nervoşi, trebuie semnalată prezenţa celulelor, probabil leucocite, al căror nucleu a suferit o modificare particulară.

Ele seamănă cu piroplasmele şi amintesc figura formată de două pere unite prin tija lor. În locul nucleilor, în celule se văd mulţi corpunsculi fuziformi sau ca boabele de ovăz (modificări care se găsesc cîteodată şi în alte maladii infecţioase grave şi acute). Aceiaşi corpusculi se găsesc de asemenea şi în ţesutul embrionar care înconjură vasele. Trebuie semnalate în interiorul vaselor mici ale meningelor, alăturea de masele hialine:

1. Granulaţiuni fine, rotunde, izolate sau grupate, probabil de natură albuminoasă, care se colorează prin Giemsa.

2. Granulaţiuni mai curînd colţuroase şi colorabile prin Ziehl cu un diametru de 1 μ aproximativ, ce se găsesc adesea în interiorul acestora vase. Hemoragiile centrilor nervoşi nu sînt de origine asfixică, aşa cum pretind autorii, ci au ca origine aceste leziuni grave, speciale, ale vaselor.

Vasele mari sînt, dimpotrivă, puţin modificate. Nu am putut niciodată să găsesc proliferaţia venelor mari. Endocardul nu este nici el modificat.

Am semnalat în mai multe cazuri o subpericardită, adică o stare hiperemică şi gelatinoasă a pericardului, prezentînd la microscop nu numai o hiperemie, dar o infiltraţiune embrionară mai mult sau mai puţin intensă, difuză sau localizată în focar, cu proliferaţia pereţilor vasculari; ea este uneori acompaniată de o obliterare a micilor canale prin trombusuri leucocitare. Stratul superficial al miocardului se prezintă pe alocuri însămînţat de granulaţiuni de grosime foarte mică; restul miocardului este rar alterat. Se constată uneori aceeaşi infiltra-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ţiune grăsoasă, fină, a diferitelor fascicule musculare aparţinînd sistemului lui Hiss. Slăbirea inimii, aşa de frecventă în turbare, este deci puţin justificată prin leziunile fine ale miocardului.

Nu putem totuşi subaprecia nici subpericardita, nici infiltraţiunea fină de grăsime, nici starea hiperemică, edemaţiată, nici creşterea densităţii muşchiului, pe care le-am constatat în turbare.

Leziunile fine ale musculaturii sînt puţin pronunţate. Majoritatea bolnavilor păstrează forţa lor musculară foarte mult timp; paralizia terminală modifică puţin structura muşchiului; nu am putut deci niciodată constata decît o proliferare a nucleilor sarcolemului în anumite părţi ca şi o proliferare moderată a pereţilor vaselor mici.

Leziunile nervilor. Vasele lor conţin un singe mai bogat în leucocite. Micile filamente nervoase ale muşchilor şi a diferitelor organe nu arată leziuni apreciabile la microscop. Numai nervii de un calibru mai gros prezintă puţin edem, o proliferaţie a celulelor tecilor şi chiar a celulelor situate între fibre. Fibrele nervoase nu prezintă de obicei nici o leziune apreciabilă.

Sistemul limfatic. În majoritatea organelor nu găsim leziuni prea pronunţate ale acestui sistem. Numai organele modificate prin turbare prezintă cîteodată o dilataţie, o proliferaţie a sistemului lor limfatic, ce afectează rădăcinile şi micile vase care conţin o limfă mai bogată în leucocite. În anumite cazuri, totuşi, aparatul limfatic este mai alterat. Am putut urmări leziunile ce pornesc de la rana provocată de muşcătură; limfaticele erau înconjurate de ţesut edemaţiat şi proliferat; limfa pe care o conţineau avea o mare cantitate de celule; endoteliile erau tumefiate, ganglionii limfatici epitrocleeni şi axilari tumefiaţi, înconjuraţi de un edem gălbui cu puncte hemoragice.

Celulele ce tapisează sinuozităţile erau mai ales umflate şi proliferate, protoplasma lor spumoasă conţinea adesea grăsime. Marea cantitate de grăsime conţinută în aceste celule proliferate trebuie să fie considerată ca un fenomen cu totul particular. Foliculii şi trabeculii limfatici nu conţin decît puţină grăsime; în ei se găsesc celule limfatice adesea umflate şi figurile cariochinetice ale centrilor germinativi sînt rare. În unele regiuni, celulele şi mai ales nucleii sinuozităţilor sînt mai palizi şi prezintă semne de degenerescenţă.

În ganglioni, leziunile cele mai accentuate sînt acelea ale vaselor; acestea prezintă o proliferare a celulelor endoteliale, celule ce se transformă pe alocuri în celule cu nuclei mari la care nucleolul se distinge cu greu. O mare parte a vaselor sînt obliterate de către limfocite şi polinucleare. Aceeaşi obliterare celulară se observă la cele mai multe limfatice. Țesutul interstițial al ganglionilor este edemațiat; cîteodată edemul interesează nu numai ganglionii extremității mușcate, ci și mulți alți ganglioni. În acest caz, toți ganglionii prezintă aproape același aspect. Trebuie să se conchidă că sistemul limfatic nu este indiferent față de virusul rabic. Se înțelege pentru ce anumiți ganglioni limfatici în raport cu mușcătura au fost găsiți virulenți. Într-un caz curios pe care l-am observat, ganglionii hipertrofiați de partea mușcăturii au devenit sediul unei tuberculoze cu tuberculi miliari ce conțineau bacili. Acest caz pare a arăta că virusul rabic, invadînd unele grupe de ganglioni limfatici, poate cîteodată să reaprindă o tuberculoză latentă.

Splina este cîteodată puțin hipertrofiată și ramolită; ea prezintă o hipertrofie și o proliferare endotelială a rețelelor vasculare ale pulpei, însoțită cîteodată de o acumulare de grăsime în aceste celule endoteliale și în celulele mari mononucleare. Grăsimea se găsește mai ales în vecinătatea trabeculelor în regiunile puțin colorate, ce au nucleii umflați și mai palizi, adică în regiunile cu cea mai puțină vitalitate. În alte cazuri, foliculii sînt sediul unei iritații și unei degenerescențe centrale. Celulele din centru se umflă, nucleul devine vezicular, palid; apoi ele se încarcă cu grăsime și degenerează. Cîteodată splina e presărată cu acești foliculi cu centrul grăsos sau chiar necrozat.

Limba prezintă de obicei la microscop o proliferare a celulelor superficiale ale mucoasei și deseori chiar o infiltrare embrionară a papilelor și a straturilor superficiale. Aceste fenomene sînt mai pronunțate în jurul vaselor mici sanguine și limfatice, al căror endoteliu este palid și umflat pînă la obliterarea lumenului lor. Se găsește o acumulare remarcabilă de celule, mai ales în jurul canalelor glandelor mucoase. Există de asemenea o proliferare celulară a părților tendinoase la nivelul inserțiilor musculare, dar nici un fel de leziuni remarcabile ale micilor nervi musculari.

Papilele de la baza limbii sînt hipertrofiate și prezintă mici focare de ramolisment cu o cantitate de celule mici ce conțin grăsime; proliferarea țesutului este formată mai ales de o umflare și o multiplicare a celulelor fixe, cu proliferarea celulelor endoteliale.

În două cazuri, noi am constatat la om o infiltrație embrionară perivasculară în jurul conductelor excretoare ale glandelor salivare sublinguale. Era vorba mai ales de celule fixe proliferate, ca și de o invaziune cu polinucleare.

Amigdalele. De obicei umflate şi ramolite, prezintă la microscop o multiplicare a celulelor limfatice, a celulelor fixe şi a endoteliilor; aceste elemente pot fi găsite în proliferaţiune în toată mucoasa faringelui ca şi în părţile vecine. Ţesuturile prezintă pe alocuri focare, noduli de ramolire, în mijlocul cărora apare un număr de celule mari cu un nucleu mic întunecat, şi care conţine grăsime.

Vasele acestei regiuni sînt dilatate şi conţin o mai mare cantitate de leucocite, de mase hialine sau acidofile palide. Celulele endoteliale sînt de obicei umflate.

Se constată aceleaşi leziuni la nivelul mucoaselor stomacului şi intestinului, însoţite de hipertrofie ca şi de mici focare de ramolisment în ţesutul limfatic.

Ficatul hiperemic prezintă la microscop puţine modificări ale parenchimului. Se constată adesea o creştere în valoare a celulelor ţesutului interstiţial, ca şi un edem în jurul venelor suprahepatice. Venele prezintă cîteodată o proliferare a celulelor endoteliale cu cariochineză; aceste celule umplu nu numai lumenul vaselor, dar perforează pereţii, întinzîndu-se de asemenea în jurul acestora. Se văd în acelaşi timp mici hemoragii care sînt produse în urma distrugerii vaselor. Astfel se formează pe alocuri mici noduli, constituiţi în mare parte de mononucleare, de fibroblaste şi de celule endoteliale înconjurate de un ţesut conjunctiv, hiperemic sau hemoragic şi edemaţiat.

Se mai observă încă celule hepatice cu mai mulţi nuclei palizi. În unele celule hepatice se întîlnesc granulaţiuni destul de mari, ovalare, eozinofile.

Aceşti noduli, cu toate că sînt în număr mic, lipsind chiar în unele cazuri, par a fi nişte localizări particulare ale iritaţiunii rabice. Canaliculele biliare sînt înconjurate cîteodată de o zonă de celule proliferate.

Aparatul respirator. Laringele, traheea, bronhiile sînt întotdeauna în stare de iritaţie. Epiteliul este în stare de proliferare şi descuamare parţială. Mucoasa este edemaţiată şi infiltrată cu ţesut embrionar. Vasele sînt dilatate; endoteliul lor este umflat prezentînd chiar mici hemoragii.

În bronhiile mici descuamarea este mai pronunţată, umplînd adesea lumenul.

Plămînii sînt în general edemaţiaţi, alveolele şi ţesuturile perivasculare conţin o cantitate de substanţă omogenă, vacuolizată, care se colorează în violet cu Scharlach; ele conţin grăsimea ce are o culoare oarecum brună. Se remarcă în acelaşi timp o tumefiere a nucleilor, a pereţilor alveolari şi adesea o îngroşare edematoasă, însoţită de o infiltrare embrionară a ţesutului interstiţial, cu dilatarea vaselor. Se constată cîteodată o tumefiere a epiteliului embrionar chiar în părţile fără edem. Alveolele edemaţiate conţin adesea o mare cantitate de pneumococi.

Învelişul *marilor seroase,* ale pleurei şi ale peritoneului, este adesea hiperemiat şi echimotic. De-a lungul vaselor hiperemiate se găseşte de obicei o proliferare moderată a celulelor fixe, cîteodată chiar a ţesutului embrionar, difuz sau limitat şi în mică cantitate, conţinînd puţine polinucleare. Celulele endoteliale ale cavităţilor sînt de asemenea tumefiate, prezentînd adesea o descuamare.

Sistemul urogenital. Rinichii prezintă în turbare diferite forme şi diferite grade de alterare. La om, ca şi la cîine, se observă adesea un fel de edem al organului, datorit prezenţei unei substanţe palide, metacromatice, puţin acidofile, care umple nu numai o mare parte din canalicule, dar şi ţesutul interstiţial şi un mare număr de vase dilatate.

Tuburile lui Henle şi piesele intermediare conţin o mare cantitate de grăsime în celulele lor glandulare. Anumite grupuri de tubi contorţi conţin de asemenea grăsime localizată între nuclei şi membrana bazală.

Se găseşte de asemenea grăsime în celulele endoteliale şi în diferite vase, cîteodată chiar în glomeruli, în jurul hilului.

În alte cazuri, leziunile sînt mai puţin pronunţate; nu se găseşte grăsime decît în învelişul lui Henle, în piesele intermediare şi în unii tubi colectori. În acest caz, celulele ce tapisează tubii contorţi sînt puţin umflate.

În jurul unor vase de cel mai mare calibru, se constată cîteodată o acumulare de celule mici embrionare; în sîngele acestui organ se remarcă totdeauna o multiplicare a leucocitelor.

La cîine există între substanţa corticală şi piramide, în jurul venelor şi a ţesutului conjunctiv înconjurător, o infiltrare embrionară constituită de mono- şi polinucleare.

În alte cazuri, în sfîrşit, modificările sînt şi mai mici. Nimic particular în piesele microscopice ale ureterului, vezicii şi ale uretrei.

Testiculele se prezintă într-o stare diferită după epoca în care survine moartea. În timpul stării de excitaţie, eu am observat în acest organ o spermatogeneză foarte activă, ca şi prezenţa unei mari cantităţi de celule în cariochineză. În acest caz, ţesutul interstiţial şi în special celulele plasmatice interstiţiale sînt pline cu grăsime, în aşa fel, încît cu Scharlach acest ţesut se prezintă adesea ca o masă compactă şi roşie; celulele canaliculelor seminifere sînt în cariochineză, pe cale de formare de spermatozoizi.

Spre centru, înainte de formarea definitivă a spermatozoizilor, există din nou o zonă de masă grăsoasă interstiţială, intercalată între spermatozoizii în formare.

În unele cazuri există în epididim mici focare de degenerescenţă celulară; celulele glandulare sînt mai palide, nucleii fragmentaţi şi între aceste celule apar vacuole mici, pline de grăsime, ce în parte există şi în celulele mari cu nuclei mici. Ţesutul conjunctiv interstiţial a proliferat ca şi vasele pe care le conţine; aici se întîlnesc mici focare embrionare.

În cazurile de turbare prelungită, organul este în repaus; nu mai există spermatogeneză; ţesutul interstiţial nu conţine decît puţină grăsime, celulele glandulare sînt în repaus şi în apropiere de centru, ele nici nu mai produc spermatozoizi; în ele nu se mai întîlneşte decît puţină grăsime.

Într-un caz de turbare paralitică, la un băiat de 17 ani, nu exista o spermatogeneză activă, se găsea foarte puţină grăsime interstiţială, dar prezenta o tromboză grăsoasă foarte întinsă a arterelor testiculare.

Într-un alt caz de turbare furioasă, organul era, dimpotrivă, în plină activitate, conţinînd multă grăsime în celulele interstiţiale. Mai mult, acest ţesut prezenta mici noduli de celule monocelulare.

La un iepure mort de turbare de trecere, spermatozoizii au suferit de o transformare particulară: capul lor era tumefiat la baza sa, coada lipsea de obicei sau era modificată, scurtă şi groasă. Capul prezenta în plus o coloraţiune mai închisă şi mai omogenă.

Ovarul prezintă cîteodată mici hemoragii sau noduli mici invadaţi de celule bogate în grăsime. Ţesutul fundamental pare să fie în proliferare. Nu se pot totuşi atribui aceste leziuni, turbării.

Mucoasa *trompelor* şi *uterului*, umflată şi ramolită, prezintă hiperemie şi edem. Cîteodată nu se constată decît o proliferare a celulelor fixe, neavînd nimic particular.

Rezumat. Se găsesc deci în turbare o serie de leziuni macroscopice şi microscopice ale diferitelor organe, care numai în mică parte pot fi atribuite asfixiei. Printre aceste leziuni, cele mai accentuate sînt proliferaţiunile parenchimatoase şi cele ale ţesutului interstiţial, ale glandelor salivare şi ale pancreasului, ale capsulelor suprarenale, ale ganglionilor limfatici, ale testiculelor şi cîteodată ale ficatului. Celulele proliferate sînt dispuse în unele cazuri în noduli perivasculari, vasele fiind de asemenea proliferate şi prezentînd adesea grăsime în celulele lor hipertrofiate. Vasele sînt deseori obliterate de cîte o proliferare endotelială sau de trombusuri leucocitare hialine. În acest caz se întîlneşte o tromboză sau o embolie grăsoasă; micile hemoragii sînt consecinţa leziunilor vasculare.

O altă serie de leziuni se observă în aparatul limfatic şi hematopoietic. Aceste leziuni consistă într-o proliferare adesea cu infiltraţie grăsoasă şi adesea cu formare şi degenerescenţă a mari elemente rotunde, bogate în protoplasmă şi în nuclei veziculaţi.

În splină, în amigdale şi unii ganglioni, se găsesc adesea noduli mici de ramolire şi de infiltraţie grăsoasă produse de aceleaşi procese.

În sfîrşit, ca leziuni parenchimatoase, se observă dilatarea veziculelor şi canaliculelor salivare, cu distrugerea şi compresiunea epiteliilor şi a celulelor glandulare. Aceste glande prezintă mase hialine, albuminoase, conţinînd cîteodată corpusculi asemănători celor ai lui Negri.

Se observă leziuni analoge în pancreas. Celulele epiteliale, ca şi cele ale diferitelor canalicule ale rinichiului, sînt tumefiate. Epiteliul glandelor, al micilor bronchii, este descuamat. Aceste bronşiole sînt obliterate şi edemaţiate. Epiteliul alveolelor proliferează de asemenea abundent.

Trebuie insistat asupra hiperactivităţii glandelor genitale şi în unele cazuri, asupra modificărilor spermatozoizilor. Se constată cîteodată noduli embrionari şi de degenerescenţă în rinichi, ficat, testicul. Semnalăm starea de inflamaţie a limfaticelor, mucoaselor, ca şi iritarea seroaselor.

Se poate pune întrebarea dacă unele din aceste leziuni nu sînt mai specifice decît altele şi dacă unele din ele nu sînt dovada unei oarecare localizări a virusului în timpul maladiei.

Trebuie în orice caz să se admită că anumite leziuni, mai ales cele ale căilor limfatice şi cele ale vaselor mici, par a fi în raport intim cu virusul rabic.

Noi presupunem într-adevăr că celulele endoteliale ale micilor vase ale limfaticelor, mai ales cele ale nervilor, pot fi calea de propagare a virusului spre centri.

De asemenea hipertrofia ganglionilor în cea mai mare parte din cazurile de turbare ar putea fi interpretată ca fiind expresia unei iritaţii produse de localizarea chiar pasageră, a virusului rabic în aceste organe.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Proliferarea şi degenescenţa celulelor esenţiale şi foliculare ale splinei şi ale măduvei osoase pot fi de asemenea în raport intim cu procesul rabic.

Eu am găsit într-adevăr, în anumite cazuri, splina infecţioasă. Ganglionii limfatici au fost găsiţi virulenţi de către Helmann şi Roux.

Sîngele totuşi este rar virulent şi limfa, care a fost găsită virulentă de către Galtier, nu a fost găsită astfel în experienţele noastre.

S-ar putea poate explica această lipsă de virulenţă prin raritatea şi întinderea mică a leziunilor rabice în splină şi în organele limfatice.

CAPITOLUL X

LEZIUNI FINE ALE SISTEMULUI NERVOS ÎN TURBARE

1. *Istoric.* Lucrările lui Meynert, Albut, Benedikt, Kolesnikov, Vasiliev, Schultze, Weller, Ivanov, Giantuwrco etc. 2. Lucrări mai recente ale lui: Babeş, Schaffer, Gamaleia. 3. Leziuni celulare, localizarea leziunilor, cercetările lui Babeş, Schaffer.

1. LEZIUNI GENERALE

Istoric. Studiul leziunilor determinate de turbare în sistemul nervos central este de dată relativ recentă. Pînă în 1872, autorii admiteau ca singure leziuni ale centrilor nervoşi constatate la autopsie: hiperemia creierului, a meningelor şi a sinusului longitudinal.

Meynert[1]) a găsit în 1872 în două cazuri de turbare (în afara hiperemiei meningelor însoţită de multiplicarea nucleară a adventicei şi de dezagregare granulară), cavităţi microscopice, o tumefiere şi o scleroză a celulelor nervoase, o degenerescenţă a mielinei şi a cilindraxului ca şi o transformare amiloidă a vaselor.

Degenerescenţa granulară şi cavitară ca şi degenerescenţa amiloidă a vaselor, trebuie să fie, în aceste cazuri, atribuite artificiilor de preparare.

Leziunile erau mai pronunţate în umflătura lombară, unde reticulul cordoanelor posterioare era îngroşat printr-o umflare excesivă a corpilor stelaţi. Nici această ultimă observaţie nu corespunde leziunilor rabice.

---

[1]) Meynert, *Realencyclopedie der gesammten Heilkunde, Hundswut*, Eulenburg, 1872 (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Albut[1]), în acelaşi an, semnalează pe lîngă hiperemie, o transsudaţie, o îngroşare, o multiplicare nucleară, hemoragii în măduva alungită şi existenţa unei substanţe refrigerente în vase.

Hammond[2]) descrie la suprafaţa emisferelor nişte picături grăsoase şi amiloide.

Din 1875, Benedikt şi Kolesnikov au publicat, independent unul de altul, o serie de lucrări în care ei încearcă să demonstreze că virusul rabic determină în centrii nervoşi modificări profunde ce interesează vasele sanguine şi respectă elementele nervoase.

Aceste modificări ar consta mai ales în formarea de focare ce amintesc abcesele miliare, hiperemia şi dilatarea vaselor pline cu globule ale sîngelui, formarea de trombusuri în vasele mici, acumularea de exsudate plasmatice şi de elemente migratorii în jurul vaselor, infiltrarea nucleară a pereţilor vasculari, infiltrarea celulară difuză a substanţei cenuşii şi a substanţei albe, epanşamente sanguine mai mult sau mai puţin intense şi mai mult sau mai puţin numeroase, anevrisme disecante.

După Benedikt[3]), leziunile se prezintă sub formă de focare miliare. Aceste focare nu sînt nodulii rabici pe care i-am descris mai tîrziu; ei erau într-adevăr constituiţi de o masă granuloasă fină sau de o masă hialoidă, transparentă, amorfă. Masele granuloase nu provin din dezintegrare, ele nu sînt decît nişte artificii de preparare şi nu conţin elemente formative.

Masele hialine descrise în grosimea vaselor lipsite de endotelii, în timp ce pereţii lor interiori par sudaţi, nu corespund leziunilor vitale ale turbării.

Aceste mase hialoide care comprimă vasul şi distrug adventicea lui derivă, după Benedikt, din exsudatul ţesuturilor preexistente ca şi din elementele ce provin din sînge. Exsudatul se umflă şi, în sfîrşit, totul se confundă într-o masă vitroasă, amorfă. În afara maselor hialoide, vasele sînt încă învelite de o manta de pigment care le acoperă ca o platoşă. În acest ţesut se găsesc elemente rotunde de dimensiunea eritrocitelor. După acest autor, aceste mase hialoide din interiorul vaselor derivă din transformarea corpilor protoplasmatici ai globulelor roşii, în timp ce masele pigmentare rezultă din transformarea nucleilor.

Benedikt invocă de asemenea limfostazele spaţiilor perivasculare şi trombusurile micilor vase: *numeroase vase erau înconjurate de celule de inflamaţie.*

Aceste leziuni se găsesc în lobul frontal, olfactiv şi în vecinătatea fosei silviene.

Extravazarea sîngelui era mai intensă între bandeletele optice şi procesele cerebeloase. Vasele erau mai dilatate în vecinătatea nucleului motor al trigemenului. Acest fapt ar explica cauzele care împing pe cîinii turbaţi să muşte, ca şi paralizia consecutivă a muşchilor masticatori.

Coagularea sîngelui în venele mici poate fi considerată, după Benedikt, ca un proces primitiv, ca prima manifestare de infecţie rabică. Această obliterare a unei părţi mai mult sau mai puţin considerabile a sistemului vascular ar produce o creştere a presiunii sanguine şi ar determina inflamaţia hemoragică hemoragia şi revărsarea sanguină în ţesuturile irigate de aceste vase.

---

[1]) Albut, Transactions of the Patholog. Society of London, 1872, citat după Benedikt (N. A.).

[2]) Hammond, *On the diseases of the nervous system,* 1874—1876 (N.A.).

[3]) Benedikt, *Zur pathologischen Anatomie der Lyssa,* Virchow's Archiv, Bd. 64. 1875, p. 557—565 (N.A.).

Acest proces produs de coagulare este de asemenea cauza extravazării particulare care îmbibă ţesuturile vecine, le umflă şi transformă elementele acestor ţesuturi, ca şi elementele sîngelui, într-o masă fină granuloasă sau într-o masă vitroasă, amorfă; în acelaşi timp, nucleii globulelor albe suferă o atrofie pigmentară.

După Benedikt, turbarea este deci o intoxicaţie a sîngelui, care după o lungă perioadă latentă ar apare în creier şi nu este imposibil ca după un examen mai minuţios să se poată găsi aceste alteraţiuni şi în alte organe. Simptomele ce le prezintă animalul turbat decurg firesc din leziunile observate. Creşterea presiunii sanguine consecutivă coagulării explică fenomenele de excitaţie, în timp ce exsudatele şi hemoragiile ce se produc în urmă ne explică toate fenomenele de depresiune.

Rezultă din această descriere că Benedikt a văzut unele leziuni vasculare, dar că lua drept leziuni rabice o serie de modificări ce nu sînt decît artificii de preparare. Kolesnikov[1]) a examinat creierul a 10 cîini turbaţi. El a găsit modificări patologice în emisfere, corpii striaţi, cornul lui Ammon, cerebel, măduva alungită şi măduva spinării.

Alteraţiunile cele mai accentuate au fost găsite în ganglionii simpatici şi vertebrali. Din cercetările lui, Kolesnikov conclude:

1. Vasele sînt foarte dilatate şi pline cu globule roşii. Pe traiectul lor se văd grupe de globule roşii, extravazate şi o acumulare de elemente rotunde indiferente (cu siguranţă leucocite migrate) în spaţiile perivasculare. Pereţii vasculari sînt căptuşiţi cu elemente de diferite forme ce se găsesc în lumenul vaselor şi le obstruează cîteodată, formînd trombusuri. La o mică distanţă de aceste mase, se observă o acumulare de globule albe şi de hematii decolorate. Aceste două feluri de elemente se transformă în corpusculi hialoizi.

2. În jurul celulelor nervoase, în spaţiile pericelulare, se găsesc mase de elemente rotunde, indiferente, care pătrund cîteodată adînc în protoplasma celulei pe care o invadează în întregime. Forma celulelor nervoase se modifică în aşa fel prin prezenţa celulei imigrate, încît ele iau o formă veziculară. Alteori elementele nervoase prezintă nişte depresiuni datorite elementelor rotunde detaşate. Cînd aceste elemente pătrund în celule, ele împing nucleul la periferie. În sfîrşit, în alte cazuri, se găsesc grupuri de corpusculi rotunzi în locul celulelor nervoase.

Aceste alteraţiuni au fost văzute de Kolesnikov şi în celulele nervoase izolate.

Vasiliev[2]) a studiat leziunile rabice în creierul unei femei de 32 de ani, moartă de turbare în 1875. El a găsit că celulele nervoase ale măduvei erau mai puţin nete şi cu contururi mai şterse. Alteraţiuni analoge existau de asemenea în celulele lui Purkinje ale creieruşului. În ţesutul interstiţial, el a văzut celule rotunde indiferente, mai ales în spaţiile perivasculare, unde ele formau pe alocuri grupuri de 6—10 celule.

Vasiliev a confirmat şi lucrările lui Kolesnikov în ceea ce priveşte prezenţa celulelor rotunde în spaţiile pericelulare şi cîteodată chiar în protoplasma celulei. Vasele erau dilatate şi pline cu globule roşii; endoteliul lor era umflat pe

---

[1]) Kolesnikov, *Pathologische Veränderungen im Nervensystem bei der Wutkrankheit*, Centrbl. für die medizinischen W, 1875, p. 853 (N. A.).

[2]) Vasiliev, *Ueber die Veränderungen des Gehirns und der Herzganglien bei der Lyssa*, Centralbl. für die medizinischen Wissenschaften, 1876, p. 853 (N. A.).

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

alocuri. Alte vase aveau pereți formați dintr-o substanță gălbuie, foarte refringentă, insolubilă în alcool absolut și în esență de terebentină.

În spațiile perivasculare ale păturii corticale a emisferelor există o substanță particulară strălucitoare și foarte refringentă. Această substanță se depozitează pe alocuri în jurul vaselor; de asemenea pe secțiuni, acestea păreau înconjurate de un inel neregulat care le strîngea și care le micșora calibrul. Ca și Benedikt, **Vasiliev** a observat că această substanță hialoidă era dispusă foarte regulat în mici grămezi în jurul vaselor, ca un epiteliu. El remarcă că aceste mase mari și focare de substanță hialoidă se găsesc deseori în substanța nervoasă histologic prost tratată.

În alte regiuni ale creierului, spațiile perivasculare erau numai dilatate. Brigidi[1]) a observat o acumulare de mici granulațiuni în celulele nervoase ale măduvei ca și în acelea ale păturilor optice. Cum în acea epocă nu erau perfecționate nici microscopul, nici tehnica microscopică, nu se poate atribui acestor granulațiuni nici o semnificație.

Gowers[2]) a examinat patru cazuri de turbare la om; el semnalează hiperlimfoze enorme ale micilor vene, veritabile focare miliare de leucocite ca și vase obstruate de trombusuri decolorate, care s-ar fi format în timpul vieții.

Friedberger și Pütz[3]) au găsit în cupele transversale lumenul vaselor umplut cu corpusculi clari, de mărimea unui nucleu de leucocite.

Pereții unui vas prezentau o cavitate plină de corpusculi analogi. Vasele conțineau în interiorul lor o masă translucidă, formată din corpusculi sanguini sau dintr-o substanță provenită din aceștia. Această masă părea a fi, după autori, fibrină coagulată. Tecile vaselor și periferia lor erau galbene.

Bollinger și Reder[4]) privesc foarte sceptic constatările lui Benedikt, pe care le declară, ca și Ford și Schultze, a nu fi decît artificii de preparare.

Coats[5]) a găsit totuși leziuni întinse în 3 cazuri de turbare la om: focare miliare mai ales în partea axială și în circumvoluțiuni. Aceste grămezi de celule erau acumulate nu numai în jurul vaselor, dar și în jurul unor celule nervoase. Coats nu a putut regăsi masele hialine descrise de Benedikt. El descrie foarte bine leziunile cele mai caracteristice, dar nu specifică topografia leziunilor. Forel[6]) a examinat axul nervos la doi cîini, la doi cai, un bou și un om, toți morți de turbare. Ca singură modificare demnă de a fi semnalată, el menționează o acumulare abundentă de celule limfatice în spațiile perivasculare și o ușoară multiplicare a nucleilor în țesuturi.

Schultze[7]) nu a găsit în cazul pe care l-a studiat nici o alterațiune a substanței cerebrale; creierul era complet normal.

---

[1]) Brigidi, *Recherches sur les lésions des centres nerveux dans la rage*, Le Sprimentale, 1876 (N. A.).

[2]) Gowers, *On the diseases of the nervous system*, 1874, p. 655 (N. A.).

[3]) Friedberger u. Pütz, Zeitschrift für practische Veterinär-Wissenschaft, IV. Jahrg., 1876, p. 59 (N. A.).

[4]) Bollinger u. Reder, *Zoonosen in Ziemssen specielle Pathologie*, 2e edit., 1876 (N. A.).

[5]) Coats, *Three cases of hydrophobia*, The Lancet, 1877, nr. 3 (N. A.).

[6]) Forel, *Ueber die Hirnveränderungen bei Lyssa*, Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin und gleichende Pathologie, vol. III, p. 260 (N. A.).

[7]) Schultze, *Zur Pathologischen Anatomie der Chorea minor, des Tetanus und der Lyssa*, Deutsche Archiv für Klinische Medizin, vol. 20 (N. A.).

Leyden[1]) este de aceeaşi părere. Vasele sistemului nervos central erau umplute cu sînge; în lumenul şi pereţii acestor vase, existau numeroase particule negre punctiforme, provenite, după autor, din pigmentul sîngelui. Această infiltraţiune pigmentară s-a produs în urma hiperemiei permanente şi pronunţate care a determinat veritabile hemoragii în alte părţi ale nucleului. În ţesutul nervos central, particulele de pigment se găsesc numai izolate.

Celulele nervoase ale bulbului şi ale măduvei spinării erau bine dezvoltate, cilindracşii nu erau nici varicoşi, nici umflaţi. Autorul nu a remarcat celule granuloase, corpi amiloizi sau ţesut embrionar.

Schultze conchide din toate aceste observaţiuni că turbarea face parte din bolile a căror apariţie poate fi explicată altfel decît prin leziuni inflamatorii, care pînă azi nu au putut fi găsite.

Reciproc, procesele inflamatorii ale creierului şi ale măduvei nu sînt însoţite de simptome pe care le observăm în turbare, de asemenea este greu să afirmăm că turbarea este datorită acestor alteraţiuni.

Roll[2]) şi Bollinger[3]) descriu hiperemia creierului şi a meningelor ca unicele leziuni constatate. Weller[4]) a studiat axul nervos al unui om şi a 8 cîini turbaţi. El nu a găsit în elementele nervoase modificări ce merită să fie semnalate.

Pentru ei, turbarea se localizează în centrii nervoşi sub forma unei inflamaţiuni care are punctul de plecare în aparatul vascular. Această inflamaţie este caracterizată printr-o exsudaţie perivasculară şi printr-o infiltraţiune uneori difuză a sistemului nervos, cu elemente limfoide. În acelaşi timp, granulaţiuni grase speciale se formează în spaţiile perivasculare şi chiar în vase. Aceste granulaţiuni grase nu ar fi altceva decît substanţă hialoidă; grămezi şi membrane pigmentare descrise de Benedikt, Kolesnikov şi Vasiliev, dar aceşti din urmă autori nu au recunoscut natura grăsoasă. Ele ar fi, după Weller, rezultatul alteraţiunilor de degenerescenţă, care se produc în elementele nervoase.

Inflamaţia observată în turbare consistă într-o mielită sau encefalită acută, care nu produce ramolisment, din cauza scurtei durate a boalei. Ea îşi are locul în măduva alungită sau ea atacă mai ales nucleii glosofaringelui, ai pneumogastricului şi ai spinalului.

La om, această inflamaţie se pare că se localizează numai în măduva spinării, în măduva alungită, pe cînd la cîine ea invadează de asemenea şi creierul.

Leziunile vasculare determinate de turbare în sistemul nervos central, nu ar fi caracteristice, după Weller; ele nu sînt decît leziuni obişnuite ale mielitei. Acest autor a găsit aceeaşi infiltraţie, dar *încă mai accentuată*, în măduva spinării a unui cîine, care sucombase în urma unor convulsiuni nervoase.

Corpusculii graşi (mielină sau lecitină) s-au acumulat probabil în jurul vaselor în urma artificiilor de preparaţie.

---

[1]) Leyden, *Die Klinik der Rükenmarkskrankheiten,* Berlin, 1874, vol. 2, p. 134 (N. A.).

[2]) Roll, *Lehrbuch der Pathologie und Therapie der Haustiere,* ediţia 4-a, Viena, 1876 (N. A.).

[3]) Bollinger, *Zoonosen in von Zeimssens Handbuch,* ediţia 2-a, Leipzig, 1876 (N. A.).

[4]) Weller, *Über die Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei Lyssa,* Archiv für Psychiatrie und Nervenskrankheiten, Berlin, 1878, vol. IX, p. 493—509 (N. A.).

Csokor[1]) a remarcat că se găsesc de asemenea mase hialoide, coloide sau pigmentare în creierul cîinilor sănătoşi. Aceste mase nu sînt, după el, decît diferite faze de transformare a pigmentului globulelor roşii; acest proces este în raport absolut cu vîrsta animalului. Noi nu sîntem de aceeaşi părere, deoarece trebuie deosebite modificările senile de artificiile de preparaţie. Acestea din urmă dau în majoritatea cazurilor masele hialoide sau granulate descrise de primii observatori. În sfîrşit, trebuie deosebite masele hialine ce sînt în legătură cu turbarea.

În 1878, Benedikt[2]) revine din nou asupra leziunilor rabice, publicînd rezultatele examenului creierului unui cal turbat. El a găsit leziuni foarte grave în circumvoluţiunile inferioare ale suprafeţei externe. Ele consistă în limfostaze considerabile ale spaţiilor limfatice subadventiţiale. Vasele sînt obstruate de trombusuri din globule roşii şi pereţii lor sînt îmbibaţi cu sînge. La periferia lor găsim mase galbene pigmentate, datorite cu siguranţă tot globulelor roşii.

În substanţa cenuşie a unei circumvoluţiuni, Benedikt găseşte un vas umplut cu sînge; continuitatea sa este întreruptă de o masă hialină cenuşie. El găseşte de asemenea aceleaşi alteraţiuni în alte părţi ale creierului. Măduva spinării, coarnele anterioare şi începutul piramidelor, prezintă focare miliare.

Kolesnikov[3]) revine de asemenea asupra naturii şi semnificaţiei maselor hialoide. El combate opinia lui Weller, în ceea ce priveşte natura lor grăsoasă. Pentru el aceste mase nu au toate aceeaşi compoziţie chimică. Alăturea de masele formate numai din materii albuminoide sau exsudative, se găsesc încă mase coloide pigmentare, dar mai ales amiloide. Aceste mase hialoide nu sînt patognomonice pentru turbare. Popov[4]) le-a descris în colemie, uremie, intoxicaţie cu fosfor şi alte stări patologice.

Kolesnikov conchide din noile sale cercetări că alteraţiunile sistemului nervos central al cîinilor rabici sînt localizate în general în pereţii vasculari. Aceste leziuni sînt caracterizate printr-o dilataţie a vaselor umplute cu globule roşii şi printr-o alteraţie progresivă a pereţilor lor. Aceste leziuni consistă (ca de altfel în toate procesele encefalice acute inflamatorii) într-o proliferare a elementelor pereţilor vasculari şi într-o inflitraţie în toată grosimea cu celule rotunde. În sistemul nervos central, infiltraţia cu elemente rotunde nu este localizată numai în pereţii vasculari, ci ea există şi de-a lungul vaselor ce formează insuliţe în jurul celulelor nervoase, în emisfere, în măduva spinării şi măduva alungită.

---

[1]) Csokor, *Über die Folgen der Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien bei Tieren in Zusammenhang mit einigen anderen patholog. Prozessen*, Virchow's Archiv., 1880, vol. LXXXII, p. 40—88 (N. A.).

[2]) Benedikt, *Zur pathologischen Anatomie der Lyssa*, Virchow's Archiv, 1878. vol. LXXII, p. 425—431 (N. A.).

[3]) Kolesnikov, *Ueber die pathologischen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks der Hunde bei der Lyssa*, Virchow's Archiv, 1881, vol. LXXXV (N. A.).

[4]) Popov, *Über die Folgen der Unterbindung der Uretern und der Nierenarteren bei Tieren in Zusammenhang mit einigen anderen pathologischen Prozessen*, Virchow's Archiv, 1880, vol. LXXXII, p. 493—509 (N. A.).

Diferenţa de intensitate între alteraţiunile pereţilor vasculari şi acelea ale ţesutului interstiţial al creierului se explică prin cantitatea diferită de virus rabic şi mai ales prin durata diferită a maladiei şi a dezvoltării sale. Alteraţiunile pereţilor vasculari şi ale ţesutului interstiţial există totdeauna şi sînt intense în corpii striaţi, măduva alungită şi măduva spinării. În emisfere ele nu sînt totdeauna foarte marcate, în ţesutul interstiţial ele apar sub forma unor grămezi difuze. În toate cazurile de turbare, găsim în pereţii vasculari şi la periferia lor, fragmente sau conglomerate amiloide, hialoide, pigmentate, coloide sau exsudative.

Aceste fragmente şi aceste mase derivă, pe de o parte, din sîngele lichid extravazat şi din globulele roşii şi, pe de altă parte, din elemente limfoide care infiltrează pereţii vasculari. La această schimbare de formă se adaugă de asemenea o schimbare a naturii lor chimice, căci majoritatea devin amiloide şi unele coloide sau pigmentare.

Ivanov[1] a remarcat în axul nervos al cîinilor turbaţi modificări ce denotă un proces inflamator acut, interstiţial, atingînd maximum de intensitate în măduva alungită. Aceste modificări constau într-o hiperemie şi în existenţa elementelor limfoide în spaţiile perivasculare.

În cîteva cazuri el a observat trombusuri. În ţesutul parenchimatos, elementele limfoide erau adunate sub formă de abcese miliare. Cîteva celule nervoase erau atinse şi pe cale de degenerare, dar aceste modificări erau relativ uşoare.

Gombault constată de asemenea leziuni inflamatorii, mai ales în bulb, însoţite de o degenerescenţă a celulelor nervoase.

Gianturco[2]) a făcut examenul histologic al unui caz de turbare observat clinic de Vestea şi Zagari, survenit în urma unei muşcături a peretelui abdominal, şi a găsit următoarele alteraţiuni: în interiorul substanţei cenuşii a coarnelor anterioare ale măduvei spinării, el a observat o infiltraţie perivasculară datorită celulelor limfatice, formînd mici focare. Aceeaşi infiltraţiune există de asemenea în jurul canalului central; leziunile erau mai pronunţate în porţiunea lombară a măduvei periependimare, adică în jurul canalului central al măduvei; ele se micşorează gradat pe măsură ce se îndepărtează de regiunea lombară. În bulbul unui cîine inoculat de Vestea şi Zagari, el a remarcat o infiltraţiune pronunţată a micilor celule în teaca vasculară.

Bazîndu-se pe aceste cercetări, Gianturco crede că în turbare nu găsim leziuni precise ale sistemului nervos; dar el consideră ca patognomonice pentru turbarea la om, modificările următoare: acumularea corpusculilor limfatici în spaţiile perivasculare şi formarea a numeroase mici focare celulare izolate sau în legătură strînsă cu un vas bolnav. Alteraţiunea vasculară este predominantă şi produce focare inflamatorii şi necrotice, care sînt în relaţie imediată cu locul muşcăturii. Celulele nervoase nu suferă degenerescenţe decît în al doilea rînd.

---

[1]) Ivanov, *Über die pathologischanatomischen Verhältnisse des centralen Nervensystem bei Rabies canina*, Dis. St. Petersbourg, 1883, Neurolog. Centralblatt, 1883 (N. A.).

[2]) Gianturco, *Richerche istologiche sulla rabbie*, La Psichiatri, 1887, Neurolog. Centralbl., 1889 (N. A.).

2. LUCRĂRI MAI RECENTE

În 1886 [1]) şi 1887 [2]), în urma unei lungi serii de cercetări, am stabilit următoarele fapte :

La cîine, macroscopic, meningele creierului şi ale măduvei prezintă alteraţiuni inflamatorii cu hiperemie, edem, prezenţa unei substanţe reticulate, ca şi un exsudat sanguin şi leucocite în afara vaselor.

La om, am găsit în două cazuri de turbare revărsate sanguine, simetrice, în păturile superficiale ale fosei romboidale şi cîteva mici focare de ramolisment, alb-cenuşiu, situate longitudinal.

Am constatat aceleaşi focare în măduva şi în bulbul cîinilor morţi de turbare. Dar, în alte cazuri, nu am constatat microscopic decît puţine alteraţiuni apreciabile.

La microscop, suprafaţa creierului şi baza celui de-al patrulea ventricul prezentau mici hemoragii situate simetric în bulbul oamenilor şi cîinilor morţi de turbare. Dar în alte cazuri, eu nu am constatat microscopic decît puţine alteraţiuni apreciabile.

La microscop, suprafaţa creierului şi baza celui de-al patrulea ventricul prezentau mici hemoragii situate simetric în bulbul oamenilor şi cîinilor morţi de turbare ; ele nu erau libere în ţesuturi, ci se limitau la teaca vasculară externă, care era dilatată. În jurul vaselor ce pătrund în creier se văd celule migratorii, iar endoteliul lor este adesea umflat. Spaţiile perivasculare sînt dilatate, celulele pereţilor vasculari pe cale de diviziune, iar vasele sînt pline cu o masă fibroasă de obicei hialină sau cu globule roşii şi albe. Ventriculii creierului şi canalul central conţin o substanţă specială hialină, care se colorează în roşu cu violetul de anilină ; alteori ei conţin o cantitate variabilă de globule roşii. Ependimul canalului central este alterat, pe cînd substanţa hialină pătrunde în lacune şi în substanţa gelatinoasă periferică.

---

[1]) Orvosi Hetilap, 1886, *Tanulmányok a veszettségről* (N. A.).

[2]) Babeş, *Studien über die Wutkrankheit*, Virchow's Archiv, 1887, vol. CX, p. 562 (N. A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Substanţa gelatinoasă şi vasele sanguine din jur prezintă alteraţiuni hemoragice şi inflamatorii; teaca elementelor nervoase prezintă în diferite locuri un edem inflamator; ea conţine picături de grăsime, iar cîteodată este uşor granulară şi colorată în galben, în timp ce cilindrul este hialin şi umflat.

Celule nervoase ale unor nuclei ai măduvei alungite şi ale coarnelor anterioare ale măduvei spinării sînt atrofiate, mai refringente decît de obicei; marginile lor sînt sinuoase şi adesea înconjurate de celule migratorii. Proliferarea celulară de la periferia vaselor lipseşte rar.

În meninge şi în straturile superficiale ale creierului, am constatat prezenţa corpilor sferici granuloşi sau lucitori şi prezenţa celulelor ce conţin granulaţiuni galbene. Unele granulaţiuni rămîneau colorate şi prin metoda Gram.

Aceste granulaţiuni semănau cu diplococi de 0,5—0,7 μ. La animalele moarte în urma inoculării virusului fix, alteraţiunile sistemului nervos central erau aceleaşi, dar mai puţin caracteristice decît cele descrise mai sus.

Eu am susţinut că aceste leziuni nu pot explica în mod suficient simptomele şi etiologia turbării. Am încercat să explic diferenţa ce există între leziunile produse de virusul de stradă şi acelea obţinute după inocularea virusului fix, prin rapiditatea acţiunii virusului fix. Acesta, într-adevăr, acţionează înainte ca leziunile vizibile să se poată dezvolta.

Schaffer¹) studiind măduva unei femei de 40 de ani, moartă de turbare, semnalează leziuni analoge, ca infiltraţia difuză a substanţei cenuşii cu celule emigrate. În coarnele posterioare, aceste celule emigrate erau dispuse mai regulat decît în coarnele anterioare, unde ele erau cînd grupate, cînd diseminate.

Canalul central era umplut şi obliterat cu celule emigrate, iar epiteliul nici nu mai exista; totuşi, canalul îşi păstra configuraţia. Substanţa albă conţinea mai puţine globule sanguine. Ele se vedeau de-a lungul pereţilor care legau pia mater cu reţeaua nevroglică a canalului central. Vasele cele mai mari ale substanţei cenuşii erau înconjurate de celule migratorii; lumenul lor era obstruat de glo-

---

¹) Schaffer, *Histolog. Untersuchung eines Falles von Lyssa* (Archiv für Psychiatrie, 1888, vol. 19, p. 45—63). Lucrările lui Schaffer datează din anul 1887, Högyes greşeşte cînd afirmă că Schaffer a descris leziunile două luni înaintea lui Babeş, căci comunicarea lui Babeş din 1887 nu e decît o traducere amplificată a lucrării din 1886, citată de Högyes însuşi.

bule roşii şi albe, iar adventicea prezenta o pronunţată infiltrare celulară.

Tunicile mijlocii şi interne ale arterelor nu prezentau alteraţiuni remarcabile, iar teaca lor endotelială era totdeauna intactă. În consecinţă, alteraţiunile arterelor consistau într-o permeabilitate crescută a pereţilor lor şi o infiltrare a adventicei; venele erau de asemenea înconjurate de celule; vasele mari de la periferia măduvei spinării erau pline de sînge, dar fără infiltrare în adventice.

Schaffer afirmă că aceste vase nu au suferit procese inflamatorii. Numai vasele substanţei cenuşii ale măduvei spinării şi mai puţin cele ale substanţei albe au participat în mod considerabil la procesele inflamatorii. Celulele nervoase ale coarnelor anterioare prezintă o atrofie pigmentară; pigmentul lor este sensibil crescut, protoplasma apare ca o zonă periferică în care se încadrează pigmentul, care ocupă toată masa centrală. Nucleii şi nucleolii au dispărut; în locul lor se găseşte pigment granulos.

Celulele nervoase sînt înconjurate de spaţii dilatate ce conţin un exsudat inflamator, care exercită o presiune pe nevroglie şi mai ales asupra celulei nervoase. Se înţelege că în aceste condiţii celula nu suportă numai o compresiune, dar suferă şi tulburări de nutriţie; astfel se produce atrofia celulei. Pigmentul distruge mai întîi protoplasma, apoi nucleul şi, în sfîrşit, nucleolul. După ce pigmentul a distrus complet celula, transformînd-o într-o simplă grămăjoară de pigment, prelungirile celulare se separă de centrul lor trofic. Aceste prelungiri detaşate de corpul celulelor formează masa granuloasă care înconjură celula atrofiată şi complet lipsită de prelungiri. Atrofia pigmentară a celulelor motrice nu ar fi deci, după Schaffer, decît un fenomen cu totul pasiv.

În coarnele posterioare, aceste leziuni sînt mult mai pronunţate.

Hemoragia pătrunde în spaţiile ţesutului vecin, simulînd nişte dopuri brune care se găsesc în vasele mari ale măduvei.

Nevroglia anumitor părţi ale coarnelor posterioare este rarefiată sau chiar dispărută.

Substanţa cenuşie devine focarul inflamaţiei, pe cînd substanţa albă joacă un rol mai curînd pasiv.

Leziunile turbării predomină deci în coarnele posterioare; leziunile mielitice acute explică tulburările respiratorii, hiperexcitabilitatea reflexă şi cutanată. Leziunile coarnelor anterioare sînt accesorii şi secundare. Acest caz arată că putem obţine cu virusul rabic o mielită acută şi completă, cu toate alteraţiunile sale structurale.

Fără să vrem să contestăm localizările rabice în cazul descris de Schaffer, noi putem totuşi să le privim ca excepţionale, căci majoritatea leziunilor inflamatorii şi hemoragice sînt mai puţin pronunţate şi se găsesc mai adesea localizate în coarnele anterioare.

Pentru Gamaleia[1]) nu există leziuni caracteristice turbării. Acest autor a observat totdeauna ca leziuni macroscopice ale măduvei, focarele de ramolisment. El conchide din cercetările sale că turbarea medulară este caracterizată prin necroză în focare.

Virusul rabic, spune Gamaleia, nu are acţiune nocivă directă asupra sistemului nervos, el determină numai tulburări în circulaţia din centrii nervoşi. Tromboza capilarelor provoacă apariţia simptomelor acute ale turbării, cînd compensaţia prin colaterale este insuficientă.

Dacă tulburările circulaţiei nu sînt compensate, ele determină asfixia locală şi necroza în focare. Gamaleia a formulat concluzia următoare :

„Clinic şi anatomic, turbarea este caracterizată prin asfixie locală şi necroză în focare".

Această opinie, bazată poate pe cîteva cazuri izolate, nu corespunde la ceea ce găsim de obicei în turbare, unde necroza în focare este departe de a fi o regulă. Nu putem nici să admitem pentru majoritatea cazurilor de turbare leziunea atrofică şi pigmentară a celulelor nervoase.

Laufenauer[2]), în numele unei comisii medicale instituite la Budapesta, cu scopul de a observa simptomele clinice ale turbării la om şi de a studia anatomia şi histologia patologică a acestei boale, afirmă că măduva spinării este sediul unei inflamaţiuni difuze ce interesează în acelaşi timp substanţa albă şi cea cenuşie ; ea are răsunet de asemenea asupra celulelor nervoase ce sînt atinse de atrofia pigmentară. Această atrofie este un fenomen pur pasiv, aşa cum susţine chiar Schaffer, datorit compresiunii corpului celular prin exsudatul ce ocupă spaţiile pericelulare.

Acest exsudat inflamator pătrunde de asemenea în substanţa albă şi produce acolo modificări în teaca de mielină a fibrelor nervoase.

Comisiunea conchide că cercetările histologice denotă existenţa unei mielite acute care se întinde de-a lungul întregii măduve a spinării, inflamaţia substanţei cenuşii fiind mult mai intensă decît inflamaţia substanţei albe. Coarnele posterioare constituie focarul de unde inflamaţia se întinde la periferie.

---

[1]) Gamaleia, *Sur les lésions rabiques*, Annales de l'Institut Pasteur, 1887 (N. A.).

[2]) Laufenauer, *Ueber Lyssa humana*, Centralblatt für Nervenheilkunde, 1869, p. 258—266 (N. A.).

Ar exista mai întîi o poliomielită şi apoi o leucomielită.

Laufenauer, bazîndu-se pe cercetările sale, infirmă lucrările lui: Benedikt, Kolesnikov, Forel, Gowers, Coats şi Weller etc.; dar toţi autorii care s-au ocupat de atunci cu histologia turbării au confirmat leziunile inflamatorii, aproape totdeauna limitate la substanţa cenuşie. Lucrările lui Laufenauer pot fi privite ca eronate.

Eu, dimpotrivă, am dat de la început leziunilor parenchimatoase o importanţă cu atît mai mare, cu cît ele permit să se explice cu uşurinţă un oarecare număr de simptome importante.

3. LEZIUNI CELULARE. LOCALIZAREA LEZIUNILOR RABICE

În 1890, anatomia patologică a turbării intră pe o nouă cale, leziunile celulelor nervoase şi raportul lor cu leucocitele începînd să atragă atenţia observatorilor.

Este drept că din 1875, Pokotilov[1]) insistase asupra modificărilor care se produc în celulele nervoase, dar aceste modificări fuseseră contestate sau considerate ca leziuni secundare. Ele constau, după Pokotilov, într-o umflare a corpului celular, un aspect tulbure şi granulos al protoplasmei şi apariţia unui depozit de pigment la periferia nucleului. Uneori celula nervoasă dispărea complet şi era înlocuită de o masă granuloasă.

Pokotilov atribuie acestor modificaţiuni o importanţă considerabilă. El consideră astfel turbarea ca o inflamaţiune parenchimatoasă a creierului, sub forma de mici focare izolate, mai pronunţate în lobii frontali, în măduva prelungită şi în porţiunea cervicală a măduvei spinării. Am văzut că astfel de modificări celulare au fost observate şi de: Meynert, Kolesnikov, Vasiliev, fără ca aceşti autori să le fi atribuit o mare importanţă.

Weller susţinuse că celulele nervoase ale coarnelor anterioare sînt lipsite de alungiri şi că au contururi precise; la fel ca şi Kolesnikov, el a observat nuclei limfoizi în protoplasma anumitor elemente nervoase; dar el considera aceste leziuni ca secundare.

---

[1]) Pokotilov, *Pathologische Anatomie der Lyssa bei Menschen*, 1875, Journal der Moskauer Geselschaft für Chirurgie, citat după Popov, Virchow's Archiv, vol. 122 (N. A.).

Ivanov, Gianturco, sînt de aceeaşi părere; Schaffer considerase în acelaşi fel atrofia pigmentară a celulelor, ca un fenomen pur pasiv şi nu-i atribuise nici un rol în simptomatologia infecţiunii rabice.

Contrar opiniei lui Schaffer, Popov consideră această atrofie pigmentară ca un fenomen activ, datorit unei tulburări particulare a nutriţiei celulare, a cărei cauză este necunoscută. Aceste tulburări celulare, spune Popov, sînt mai accentuate în coarnele anterioare, adică în celulele cu funcţiuni motrice.

În bulb, care este locul de predilecţie al virusului rabic, leziunile interesează în special celulele motrice.

În scoarţa cerebrală, celulele lobului frontal şi ale lobului paracentral erau mai atinse decît acelea ale lobului occipital.

Din toate aceste constatări, Popov conchide că procesul patologic are o predilecţie pentru elementele motorii.

După acest autor, ar exista un paralelism cu simptomele clinice în care predomină tulburări motorii; la început se observă mai ales simptome de excitaţiune, care fac loc imediat simptomelor de depresiune a sferelor motrice.

Popov nu admite opinia lui Schaffer, în ceea ce priveşte localizarea virusului rabic; el susţine că alteraţiunile cele mai importante nu există exact în porţiunea măduvei care corespunde locului muşcăturii. Cum leziunile descrise de Pokotilov şi Popov nu sînt caracteristice şi cum leziunile celulare şi pericelulare esenţiale ale turbării nu sînt descrise în aceste lucrări, nu putem atribui autorilor meritul de a fi dovedit natura nervoasă parenchimatoasă a turbării. Iată aici rezultatele unei serii de cercetări, pe care le-am publicat în 1899 [1]).

După constatările mele, găsim totdeauna în turbarea de stradă leziuni fie generale, fie localizate, ale sistemului nervos şi ale ganglionilor nervoşi. Leziunile generale sînt: 1) hiperemia, diapedeza perivasculară cu exsudaţia seroasă, fibrinoasă şi hialină, dilataţiunile spaţiilor limfatice; 2) hemoragiile planşeului şi ale coarnelor anterioare în jurul canalului central; 3) leucocitoza polinucleară şi emboliile leucocitare ale micilor vase; 4) masele hialine şi focarele hemoragice; 5) *corpusculi particulari, ovoizi, hialini, în celulele nervoase;* 6) *granulaţiunile particulare* în interiorul leucocitelor din vase, *în celulele nervoase,* mai ales în neuronii motori; 7) acumularea leucocitelor în jurul și în celulele nervoase mai ales ale bulbului și ale coarnelor anterioare; 8) o *poliomielită* vasculară și *parenchimatoasă.*

---

[1]) Annales de l'Institut de Bactériologie, Bucarest, 1889 (N. A.).

Într-o nouă lucrare, bazată pe examenul clinic și histologic a 6 cazuri de turbare la om, Schaffer[1]) pare să fi abandonat ideea că virusul rabic este localizat de obicei în bulb. El afirmă că examenul microscopic pune în evidență totdeauna leziunile importante, *dar aceste leziuni nu se găsesc decît în măduva spinării.*

Măduva prelungită este numai congestionată în timp ce centrii nervoși superiori nu prezintă nimic special, în afară de hiperemie.

Alterațiunile măduvei spinării prezintă caracterele unei mielite complete. În substanța albă, el a găsit o infiltrațiune foarte intensă; în substanța cenușie, infiltrațiunea era de asemenea foarte intensă și leucocitele erau dispuse în grupe care corespundeau distribuțiunilor vasculare, în timp ce în cornul anterior ele corespundeau distribuției celulelor nervoase. Canalul central era înconjurat de grămezi de leucocite.

Adventicea vaselor era foarte bogat infiltrată. Anumite vase erau pline de globule roșii dilatate sau alterate; tocmai această infiltrațiune este cauza hemoragiilor capilare și chiar a vaselor mari ale măduvei.

Hemoragiile nu erau localizate numai în coarnele posterioare, locul de predilecție în turbare. Într-un caz ele au fost găsite foarte net și în jurul canalului central și în coarnele anterioare.

În focarele hemoragice mari s-a remarcat de asemenea degenerescența măduvei. Hemoragia a împins țesuturile de o parte și a deformat măduva spinării. Infiltrația leucocitară era răspîndită de-a lungul întregii măduve.

Segmentul în care infiltrația era cea mai mare, corespundea totdeauna sediului mușcăturii. Schaffer credea chiar că s-ar putea fixa astfel locul mușcăturii, fără a se ști unde a existat el.

Endoteliul vaselor fiind umflat și turgescent, umplea lumenul vasului: adventicea prezenta o infiltrațiune hialoidă.

Schaffer clasifica inflamația măduvei în două tipuri: a) o infiltrație caracterizată prin prezența celulelor rotunde ce maschează aproape total elementele nervoase; b) alterațiuni profunde ale structurii celulelor nervoase cu o ușoară infiltrație limitată numai la adventicea vaselor mici.

---

[1]) Schaffer, *Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa,* Zeigler's Beiträge, 1890, vol. VII (N. A.).

În afara acestor leziuni caracteristice mielitei, Schaffer menţionează încă o dată leziunile celulelor nervoase ale coarnelor anterioare. Aceste celule prezentau modificările cele mai variate, desemnate de Schaffer sub numele de: *degenerescenţă fibrilară, degenerescenţă hialină, tumefiere omogenă, sfărîmarea corpului celular.*

Aceste leziuni erau caracterizate printr-un număr considerabil de mici vacuole care dădeau celulei un aspect de sită, *dezagregare granuloasă, vacuolizare şi atrofie pigmentară, în sfîrşit, degenerescenţa nucleului.*

Aceste diverse forme coexistau şi Schaffer le considera ca etapele diferite ale unei aceleiaşi forme de degenerescenţă.

În timp ce odinioară acest autor considera atrofia pigmentară ca rezultatul unei tulburări nutritive determinate de presiunea exercitată de exsudatul pericelular, el se îndoieşte acum asupra naturii acestei atrofii şi susţine că în turbare, inflamaţia constituie o excitaţiune care provoacă creşterea pigmentului şi în consecinţă degenerescenţa pigmentară. *Alteraţiunile cele mai accentuate existau la nivelul ventriculului al 4-lea.* În această regiune, infiltraţia era foarte mare şi la nivelul perechii a 8-a, a 10-a şi a 12-a a nervilor cranieni, extravazarea leucocitelor era foarte intensă. În urma inoculării subdurale a virusului, leziunile în centrii superiori şi în măduva alungită erau considerabile; dacă se inocula virusul în nervii periferici, leziunile cele mai accentuate apăreau în segmentele măduvei corespunzătoare acestor nervi. Leziunile cele mai pronunţate erau în măduva lombară dacă se inocula virusul fix în sciatic, fie în regiunea cervicală cînd se inocula în median.

Simptomele spinale şi bulbare atît de intense şi violente pot fi explicate nu numai ca manifestări mielitice, ci şi ca rezultatul acţiunii toxinei rabice ce ar putea fi comparată cu stricnina.

Leziunile ce apar succesiv ne arată calea urmată de virusul rabic în propagarea sa; nu există excepţie de la această regulă.

Schaffer formulează concluziile sale astfel:

1. Există în turbare o mielită completă care interesează mai ales elementele nervoase şi care este asociată cu o nevrită a ţesutului.

2. Această mielită acută apare sub două forme: a) infiltraţie intensă fără necroză remarcabilă; b) infiltraţie mai puţin pronunţată, dar cu ramolismente.

3. Distrugerea măduvei spinării porneşte din anumite puncte ale sistemului nervos şi progresează gradat spre centrii superiori; se poate deci urmări histologic calea urmată de virusul rabic.

CAPITOLUL XI

LUCRĂRI MAI RECENTE ASUPRA LEZIUNILOR RABICE

1. Lucrări asupra leziunilor rabice: rețeaua cromatică, neurofibrile, noduli rabici. Comparația între leziunile fine din turbare și din alte maladii acute ale centrilor nervoși. Valoarea diagnostică a leziunilor rabice. 2. Lucrările lui Golgi. 3. Raportul virusului cu leziunile celulei nervoase. 4. Leziuni precoce ale centrilor nervoși în turbare. 5. Leziunile neurofibrilelor în turbare. Lucrările lui Ramon y Cajal și Dalmado, Garcia, Marinescu, Babeș.

1. LUCRĂRI ASUPRA LEZIUNILOR ȘI NODULILOR RABICI

În 1892, am descris diverse caractere ale leziunilor histologice ale turbării, care pot servi în diagnosticul boalei [1]).

Se întîmplă adesea să nu poți observa simptomele animalului care a mușcat; medicul ezită atunci să recomande tratamentul antirabic și bolnavul întîrzie să se trateze. Cînd turbarea animalului care a mușcat nu este decît probabilă, este totuși util de a avea pe cît de repede posibil certitudinea faptului și de a putea reda liniștea bolnavului.

Există cazuri unde simptomele turbării pot fi confundate cu cele ale unei maladii diferite, de exemplu cu epilepsia. Există altele, în care găsim măduva animalului turbat putrefiată, alterată sau conservată în spirt; animalele inoculate cu această măduvă sucombă atunci printr-o septicemie sau rămîn sănătoase, în timp ce cîinele era turbat.

Toate aceste dificultăți m-au decis de la începutul studiilor mele asupra turbării, să găsesc un mijloc de diagnostic rapid și sigur. Această boală, așa de bine caracterizată prin tot cortegiul său de simptome atît de constante, trebuie să prezinte de asemenea leziuni caracteristice în centrii nervoși și mai ales în nucleii care prezidează producția acestor simptome.

Am cercetat deci existența leziunilor în nucleii motori ai bulbului, ai măduvei și mai ales în substanța cenușie care circumscrie marea cavitate a creierului. Rezultatele lucrărilor mele asupra leziunilor rabice ale centrilor nervoşi, relatate în precedentul capitol, pot fi rezumate în felul următor:

---

[1]) Babeș, *Sur certains caractères des lésions histologiques de la Rage*, Annales de l'Institut Pasteur, avril 1892 (N. A.).

1. La animalele moarte de turbare de stradă se găseşte de obicei o hiperemie şi un edem acut general al meningelor cerebrale şi medulare, hemoragii acute şi localizate în jurul anumitor vase. Se constată o multiplicaţie a celulelor plasmatice şi creşterea substanţei reticulare, de natură fibrinoasă, între straturile meningelor.

2. Epiteliul canalului central cerebro-spinal a proliferat. În substanţa cenuşie ce înconjură canalul şi mai ales în cea a planşeului, se găsesc adesea hemoragii, cîteodată simetrice.

La microscop se vede adesea o obliterare sau o tromboză a vaselor cu o substanţă reticulară, hialină, pigmentată, cu leucocite sau cu globule hialine. Se observă adesea o degenerescenţă hialină sau o inflamaţie a tunicelor vasculare. Sîngele extravazat conţine de asemenea multă substanţă hialină. Hemoragiile sînt adesea limitate de teaca limfatică a vaselor. În acelaşi timp, găsim frecvent modificări în epiteliul ventriculelor şi al canalului central. Acesta din urmă este adesea umplut cu sînge şi cu mase hialine sau granuloase.

3. Se observă cîteodată cu ochiul liber, mici focare de degenerescenţă în substanţa cenuşie, dar adesea le cauţi în zadar.

4. Leziunile cele mai constante sînt de natură microscopică; ele se găsesc mai ales în substanţa cenuşie care înconjură canalul cerebro-spinal şi în nucleii motori ai bulbului şi ai măduvei. Aceste leziuni constau la început într-o hiperemie şi într-o acumulare în jurul micilor vase a celulelor embrionare de origine epitelială sau migratorie.

5. Celulele nervoase sînt cîteodată modificate; leziunile acestor elemente sînt destul de caracteristice; ele consistă în semne de proliferare şi în prezenţa micilor globule hialine cu un corpuscul central înconjurat de o zonă clară [1]).

Se constată cîteodată, fie prezenţa mai multor celule mici în locul uneia mari, fie o degenerescenţă uniformă şi adesea vacuolară cu micşorarea sau dispariţia nucleului sau a reţelei cromatice. Aceste celule conţin adesea pigment. Adeseori elemente rotunde mononucleare, de natură limfatică, mai rar polinucleare, inundă chiar protoplasma celulei şi umplu spaţiile pericelulare dilatate, formînd mici nuclee.

---

[1]) Este neîndoielnic, că aceşti corpusculi pe care i-am descris şi arătat în 1892, sînt corpusculii pe care Negri i-a descris mai tîrziu.

6. Leziunea substanţei medulare este mai puţin pronunţată; ea consistă mai ales într-un edem al tecii mielinice a fibrelor nervoase.

7. Găsim (în anumite celule plasmatice, în interiorul şi în jurul vaselor, adesea în leucocite, în spaţiile limfatice, în părţile alterate în anumite celule nervoase sau în teaca dilatată a fibrelor nervoase) granule rotunjite sau amiboide cu un diametru de aproximativ 1 cm, pigmentate sau colorabile cu culorile de anilină şi care în parte par să posede mişcări proprii.

Aceleaşi leziuni au fost descrise mai tîrziu de diferiţi autori, care au adăugat la aceste cercetări detalii controversate. Astfel Schaffer consideră ca un lucru particular anumite granulaţiuni protoplasmatice sau pigmentare ale celulelor nervoase şi ale nucleului, precum şi striuri protoplasmatice mai pronunţate. El insistă de asemenea asupra acumulării de celule limfatice în jurul celulelor nervoase, mai ales în coarnele anterioare. El atribuie o oarecare importanţă leziunilor fibrelor nervoase şi atrofiei pigmentare găsite în turbare; el insistă asupra localizării leziunilor la nivelul nucleilor motori. Totuşi Popov şi chiar eu nu putem confirma datele acestui savant asupra localizării constante a mielitei şi a specificităţii pigmentului sau a cîtorva granulaţiuni. Mai mult, am constatat în mai multe alte leziuni acute ale măduvei, leziunile celulelor ganglionare descrise de Schaffer.

Într-o lucrare făcută în colaborare cu dl. Mihăilescu[1]), am constatat în afara leziunilor indicate că alteraţia celulelor nervoase este de obicei însoţită de o modificare a reţelei cromatice a acestora, pusă în evidenţă cu albastru de metilen în piesele fixate în alcool. Am demonstrat existenţa acestei reţele şi a acestor modificări la Congresul internaţional din Berlin, în 1890.

Această reţea cromatică, descrisă mai tîrziu de Nissl, este dispusă în turbare, într-un mod particular. În timp ce, în celulele normale substanţa cromatică este distribuită regulat în toate celulele, în turbare, ea este cînd acumulată sub formă de mase stalactiforme în jurul nucleului cînd el se află la periferie, cînd produce o deplasare periferică şi o compresiune a nucleului. Într-o perioadă mai avansată, reţeaua cromatică dispare complet.

În aceeaşi comunicare, am arătat o altă reţea sau mai curînd *fibrile* puse în evidenţă în celulele modificate prin mordanţi şi care nu sînt decît neurofibrile îngroşate, descrise mai tîrziu de Ramon y Cajal.

---

[1]) Annales de l'Institut de Bactériol. de Bucarest et Thèse de doctorat, Bucarest, 1889 (N. A.).

Celulele modificate sînt înconjurate de o zonă de celule embrionare. Între aceste celule, se distinge o reţea limfatică dilatată şi puţină substanţă rigidă, cu aspect cheratinizat, formînd fragmentele unei reţele subţiri. Adesea acest focar conţine puţin pigment negru intra- şi intercelular.

Cum starea embrionară a micilor vase, mai ales a regiunilor motorii, la fel cu alte leziuni indicate, se regăsesc în multe alte tulburări acute ale sistemului nervos central, aceste leziuni, cu toată constanţa lor, nu sînt suficiente pentru a ne furniza o metodă de diagnostic pentru turbare. Micile focare embrionare bine distincte, ce înconjură fie o singură celulă nervoasă, fie un grup foarte mic de celule ce provin din multiplicaţia unei singure celule, dau din contra un ansamblu foarte caracteristic, pe care nu l-am regăsit astfel localizat în nici o altă boală a sistemului nervos.

Leziunile rabice comparate cu leziunile altor maladii acute ale centrilor nervoşi

Leziunea inflamatorie ocupă în unele din aceste maladii regiuni mult mai întinse; ea invadează vasele şi de obicei, în acelaşi timp, substanţa medulară. Leziunea nucleilor motori în afecţiunile nerabice este mult mai întinsă, mai sistematizată şi rar atît de acută; nu găsim acolo, nici localizarea descrisă pentru leziunile rabice.

Pentru a fi sigur de specificitatea leziunilor găsite în turbare, am examinat la cîine şi la om un număr de maladii nervoase acute, care interesează regiunile motrice. La cîine, anumite cazuri de boală a cîinilor tineri, cu formă nervoasă, arată leziuni mai mult sau mai puţin asemănătoare cu leziunile rabice. Totuşi se observă uşor diferenţele următoare: 1) în maladia cîinilor tineri, leziunea perivasculară (diapedeză, mase hialine) este mult mai intensă şi mai ales focarele sînt mult mai întinse decît în turbare; 2) nu găsim decît rar o localizare a focarelor inflamatorii în jurul celulelor nervoase; 3) se observă de obicei leziuni manifeste ale substanţei albe; 4) bulbul, substanţa cenuşie din jurul canalului cerebro-spinal, sînt mai puţin alterate şi nu prezintă micii nuclei atît de caracteristici în turbare.

În boalele experimentale, toxice sau traumatice, descrise de Popov (Beitr. zur Kenntn. d. acuten tox. Myelitis, 1882) şi de mine cu Irsai (Experim. Beitr., etc., Arch. f. Dermat., 1878), se observă o leziune mai mult parenchimatoasă cu hiperemie, exsudaţie a maselor hialine, degenerescenţă a celulelor şi mai ales a fibrelor nervoase; leziunile inflamatorii ale vaselor sînt mai puţin pronunţate. Nu am putut constata nuclei embrionari localizaţi în jurul celulelor nervoase ale nucleilor motori.

La cîinii morţi prin asfixie se observă uneori o dată cu congestia, prezenţa celulelor limfatice, ce înconjură anumite celule ganglionare. Aceste celule limfatice sînt puţin numeroase, celulele ganglionare sînt intacte; leziunea nu prezintă topografia descrisă în turbare.

La om, mai ales paralizia bulbară, atrofia musculară progresivă, paralizia infantilă şi anumite cazuri de paralizie ale lui Landry dau leziuni într-un fel asemănătoare leziunilor rabice; aceste leziuni însă nu pot da niciodată loc la confuzii. În paralizia bulbară, măduva este în general intactă. Leziunile încep printr-o proliferaţie a nevrogliei; aceasta determină o atrofie a grupelor celulare şi n-am putut constata niciodată zona elementelor embrionare migratoare atît de caracteristice în turbare.

Astfel nodulii rabici, totdeauna ascuţiţi şi mai puţin limitaţi la coarnele anterioare, nu vor putea fi confundaţi cu leziunile mai vechi, adesea sclerotice şi atrofice din atrofia musculară progresivă.

Singură paralizia infantilă acută infecţioasă prezintă regulat o poliomielită cu noduli în jurul şi pe socoteala celulelor nervoase. Dar aceşti noduli se disting net de nodulii rabici, prin apariţia aproape exclusivă a polinuclearelor, care produc prin invazia lor în masă distrugerea mai mult sau mai puţin completă a celulelor nervoase. Mielita acută a omului este precum se ştie, cînd sistematică, cînd insulară sau difuză, transversală, ascendentă sau descendentă. Ea prezintă, chiar în cazuri acute, leziuni parenchimatoase: edem, proliferaţia nevrogliei, apariţia celulelor granulo-grăsoase; vasele sînt de obicei puţin modificate. Mai mult, aceste leziuni sînt rareori limitate la partea cenuşie şi motrice a sistemului nervos central. Nu vom putea deci niciodată să confundăm leziunile evidente şi macroscopic ale acestei maladii, cu leziunile histologice ale turbării.

Mielita acută prezintă de la început o degenerescenţă foarte pronunţată, cu apariţia în jurul vaselor şi parenchimului de globule granulo-grăsoase în mase mari, cu leziuni intense dar limitate, în părţile care se recunosc de obicei cu ochiul liber ca fiind cele mai atinse de maladie. Există totuşi cazuri de mielită acută, unde nu găsim decît leziuni nodulare microscopice. Dar în acest caz, precum şi în anumite cazuri de maladie a lui Landry, nu găsim nici nuclei de inflamaţie limitaţi la regiunile motrice ale substanţei cenuşii, nici dintre acei noduli, care se găsesc în jurul anumitor celule nervoase, în turbare.

Într-un caz de tetanos la om şi într-altele de eclampsie puerperală (nefritică), am găsit leziuni ale sistemului nervos central care seamănă mult cu leziunile rabice. Dar în aceste cazuri acumulările celulare, cu toate că sînt adesea miliare, există în jurul micilor vase; regiunile erau mai puţin limitate şi nodulii mici, al căror raport cu vasele nu era evident, nu erau situaţi în jurul celulelor nervoase.

Presupunînd chiar că leziunile turbării nu au absolut nimic caracteristic şi că ele se pot găsi în mielite difuze foarte acute sau în paralizia lui Landry, constat totuşi că nici în cărţi, nici în experienţele mele personale, nu am întîlnit un caz asemănător. Noi putem deci privi leziunile rabice ca fiind caracteristice.

În alte maladii infecţioase, am găsit de asemenea leziuni histologice caracteristice în ansamblu, chiar dacă erau compuse din elemente nu absolut specifice. Astfel, s-au recunoscut şi privit ca specifice leziunile tuberculozei, înainte de descoperirea bacilului care o produce; această boală nu oferea atunci nici un element absolut specific.

În turbare (boala în care creierul şi măduva sînt atinse de virus), virulenţa este poate legată cu elementele care fac parte din nodulii caracteristici.

Comparînd măduva rabică cu cea a animalelor moarte de tetanos sau intoxicaţie, se constată adesea în aceste ultime cazuri aceeaşi hiperemie, aceeaşi infiltraţie celulară şi aceleaşi mase hialine în pereţii vasculari. Dar se caută în zadar o localizare miliară a acestor leziuni în părţile indicate: nu se găsesc insulele inflamatorii pericelulare din turbare.

Valoarea diagnostică a leziunilor rabice

Rezultă din aceste examene comparative şi din constatările diferiţilor autori asupra leziunilor turbării, că se găsesc în această maladie focare miliare în substanţa cenuşie şi mai ales în regiunile motorii. Aceste focare prezintă particularităţi prin forma şi sediul lor. Grupul nucleilor embrionari din jurul anumitor celule nervoase modificate reprezintă, după mine, particularitatea cea mai caracteristică.

Pentru a mă asigura de valoarea diagnostică a ansamblului leziunilor rabice şi mai ales a micilor focare pericelulare, examinez de mulţi ani piesele, măduvă sau creier, ce ni se trimit împreună cu persoanele muşcate.

Procedez în felul următor:

Bucăţi de măduvă sau de creier de 5—10 mm^2 pe 3 mm grosime, sînt fixate în alcool absolut sau în formol, în timp ce o parte din măduvă este inoculată prin trepanaţie la cobai sau iepuri. A doua zi putem face cupe subţiri pe care le colorăm cu albastru de metilen Löffler sau cu fuxină fenicată. În cîteva minute piesele sînt colorate: se spală cu apă distilată; după ce au fost deshidratate, le limpezim în esenţă de micşunea şi se pun în balsam de Canada. Putem avea piese microscopice o oră după ce a fost adus creierul, punînd o bucată subţire de bulb în formol pentru 1/2 oră şi făcînd cupe cu microtomul, la gheaţă.

Prin acest procedeu, substanţa medulară nu este bine conservată, dar, aşa cum ne-au arătat cercetările noastre, substanţa albă este foarte puţin modificată în turbare.

Aceste modificări sînt foarte puţin caracteristice; le putem neglija deci în acest examen. Din contra, substanţa cenuşie şi produsele proliferaţiei şi inflamaţiei sînt foarte bine conservate şi foarte bine colorate prin acest procedeu rapid. La o mărire mică, se văd deja în mod izbitor grupele celulelor motorii ale regiunilor interesate. Printre aceste celule, unele sînt de obicei palide, vacuolare, cu prelungirile desprinse, cu nucleul modificat (în cariochineză avortată cîteodată), invadate de mici celule rotunde mononucleare şi formînd centrul unui mic nodul, compus el însuşi din elementele mononucleare semnalate mai sus. Se observă în acelaşi timp vasele proliferate, uneori dilatate, ce cuprind multe leucocite, fiind înconjurate de spaţii limfatice dilatate şi umplute cu elemente embrionare, cîteodată pigmentate.

Prezenţa acestor noduli pericelulari caracterizează mai ales leziunea.

Iată aici unele din primele cazuri în care acest examen ne-a dat informaţii atît de utile.

I. Petrache Grigoriu, în vîrstă de 37 de ani, din Băleni (Covurlui), este muşcat în 15 octombrie de cîinele său, care a revenit acasă după o absenţă de 3 zile. Chiar în aceeaşi zi, cîinele este ucis şi se trimite la institut bulbul şi creierul în glicerină. Autopsia a fost neglijată.

La 17 octombrie primim piesele; le punem în alcool, după ce le-am fixat prin licoarea lui Fleming. În 20 octombrie, se fac cupe; le colorăm cu albastru de metilen. Se constată abundenţi noduli rabici în jurul celulelor nervoase ale bulbului, mai ales în nucleii pneumogastrici şi ai nervului hipogastric.

Un iepure inoculat moare de turbare.

II. Un ţăran, Gavril Prepeliţă, în vîrstă de 40 de ani, din Ciumuleşti (Suceava), este muşcat în 22 octombrie de un cîine străin, suspect de turbare, asupra căruia nu ni se dau informaţii.

La 3 noiembrie, primim creierul cînelui în glicerină. Il fixăm în alcool absolut şi în 5 noiembrie se fac cupe. Se constată la microscop numeroşi noduli rabici dedesubtul ependimului planşeului celui de-al 4-lea ventricul.

Un iepure injectat moare de turbare după 30 de zile.

III. Anton Sichni, în vîrstă de 43 de ani, din Roman, este muşcat la 31 octombrie de un cîine suspect, care a fost omorit.

In cupele făcute după fixarea in alcool, se observă un mare număr de noduli rabici caracteristici, mai ales în jurul celulelor nervoase ale planşeului celui de-al 4-lea ventricul, dedesubtul ependimului.

Un iepure inoculat în acelaşi timp moare de turbare la 24 noiembrie.

IV. Un cîine prezentînd simptome suspecte, moare de turbare la institut. Se constată leziunile anatomice de turbare. Se fixează creierul, bulbul şi măduva animalului în alcool absolut. Două zile după aceea se pot observa în cupele colorate cu fuxină, numeroşi noduli în jurul celulelor motrice în nucleii planşeului celui de-al 4-lea ventricul, mai ales [în cei] ai nervului hipoglos şi în coarnele anterioare ale măduvei cervicale.

Un iepure inoculat cu această măduvă moare de turbare 18 zile după trepanaţie.

V. In aceeaşi zi, omorim un cîine suspect, şi se fixează bulbul şi măduva în alcool. A doua zi, facem cupele. Nu observăm noduli pericelulari.

Un iepure inoculat cu măduva acestui cîine rămîne sănătos.

VI. Un copil, Maria Ionica Ferraru, din Slatina, în vîrstă de 8 ani, este muşcată la 7 noiembrie de un cîine prezentînd simptomele turbării.

La 12 noiembrie, primim cîteva fragmente din bulb şi creieraş conservate în glicerină. După fixarea în alcool absolut facem cupe. Se constată, în punctele ce corespund celui de-al 4-lea ventricul, o dilataţie considerabilă a vaselor, cu hemoragii, precum şi cîţiva noduli rabici.

Un iepure injectat moare de turbare.

VII. Petru J. Ştefănescu, lucrător la Turnu-Severin, este muşcat la 18 noiembrie de un cîine suspect, care este omorit în aceeaşi zi.

La 25 noiembrie, primim creierul animalului. Facem cupe după fixarea în alcool absolut. Se constată prezenţa cîtorva mici noduli rabici în jurul celulelor cornului lui Ammon.

Un iepure injectat moare de turbare.

VIII. Dan Dragu Cescu, în vîrstă de 21 de ani, soldat din Rîmnicul-Vîlcea, este muşcat în 6 decembrie de un cîine suspect, care a fost ucis.

Primim la 10 decembrie bulbul animalului. În leziunile obţinute prin procedeul indicat, se constată vase dilatate şi hemoragii la baza celui de-al 4-lea ventricul. Anumite celule nervoase sînt înconjurate de elemente embrionare, mai ales de-a lungul rafeului. Aceste celule sînt în acelaşi timp mai palide şi cîteodată fără nucleu.

În acest caz, leziunea este mai difuză.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Deci se observă că, dacă se obține creierul și mai ales bulbul sau măduva animalului suspect conservate în glicerină, examenul histologic al acestor piese poate completa rezultatul observației și autopsiei cîinelui și să se ușureze astfel diagnosticul rapid asupra turbării.

Trebuie făcute deci cupe care să intereseze ventriculele, bulbul sau partea cervicală a măduvei. A doua zi sau chiar o oră după ce-am fixat piesele, vom găsi alături de hiperemia și de focarele embrionare perivasculare mai puțin caracteristice, mici noduli formați dintr-o zonă de celule embrionare, ce înconjură o celulă nervoasă mai mult sau mai puțin degenerată sau în proliferare.

Sînt totuși destul de departe de a privi această constatare ca o dovadă absolută, sau să vreau să suprim prin folosirea acestui procedeu rapid, celelalte mijloace de diagnostic, ca observarea simptomelor și experimentarea pe animal, care dau probe absolute. Dar în anumite cazuri [ca cele] indicate mai sus, constatarea nodulilor descriși va fi folositoare. Din punct de vedere practic, putem deci conchide că *alături de observația și autopsia cîinelui turbat, examenul histologic al sistemului său nervos central, nu trebuie neglijat.*

Nu trebuie renunțat la acest examen decît dacă creierul animalului turbat este complet macerat sau atît de stricat, încît orientarea anatomică ar fi imposibilă.

Dacă după un examen minuțios al părților indicate nu găsim nici un nodul miliar perivascular sau pericelular, este foarte probabil că animalul care a mușcat să nu fi fost turbat: din contra, prezența leziunilor descrise și mai ales a nodulilor pericelulari, pledează în favoarea turbării.

Acești noduli sînt mai puțin pronunțați la animalele moarte în prima perioadă a turbării: ei sînt mai aparenți la cei ce au sucombat în urma boalei. În cazurile prelungite, infiltrațiunea celulară este foarte pronunțată și devine mai difuză.

2. LUCRĂRILE LUI GOLGI

Golgi[1]) a publicat o serie de lucrări asupra leziunilor determinate de turbare în centrii nervoși; el le-a rezumat într-un articol apărut în 1894.

El afirmă, de la început, că turbarea experimentală dă leziuni foarte tipice. Această opinie nu a fost admisă de autorii care s-au ocupat, după el, de leziunile rabice.

---

[1]) Golgi, Berliner Klin. Wschr., 1894, nr. 14 (N.A.).

Golgi atrage atenţiunea că alteraţiunile descrise şi reproduse de el pot fi puse în evidenţă numai prin metoda sa de colorare. El îşi propune să demonstreze că metoda sa nu serveşte exclusiv la studiul structurii normale a sistemului nervos central; ea poate de asemenea să fie utilă şi în patologie, lămurind numeroase alteraţiuni patologice ce nu pot fi observate prin alte metode.

Golgi expune cercetările sale în felul următor:

I. *Structura nucleilor.* Aceste alteraţiuni sînt examinate de autor:

a) În endoteliul vaselor, în celulele nevrogliei, în celulele epiteliale ale ependimului.

b) În celulele nervoase; este vorba de alteraţiuni difuze datorite în special unui început de dezvoltare progresivă. El a observat în celule, forme ce amintesc diferitele faze a cariochinezei (umflare, dispariţia caracterului vezicular, apariţia fusurilor, ghemuri ecuatoriale stelate).

Totuşi, un examen atent arată că masele de cromatină nu au regularitatea şi continuitatea caracteristică fibrelor cromatice ale stromei nucleare active.

Dimpotrivă, ele se prezintă sub forma unor fragmente mici şi scurte, neregulate, aşa cum se văd în celulele în regresiune. Caracterul granulos, încreţit, deformarea şi aspectul atrofic al celulei, arată că este vorba mai curînd de o regresiune.

Aceste alteraţiuni s-au găsit la iepurii morţi, înaintea apariţiei simptomelor de turbare paralitică. Formele clasice de mitoză s-au găsit în celulele de la suprafaţa circumvoluţiunilor creierului, 4—6 zile după inoculare.

Această constatare ar demonstra că manifestările anatomice ale turbării pot fi observate înaintea tulburărilor funcţionale.

II. *Alteraţiunile formei şi structurii celulelor nervoase.* Aceste leziuni erau întinse şi aveau caractere deosebite. Autorul le-a grupat în felul următor:

a) Celulele nervoase devin mai subţiri, în interiorul lor apar vacuole care se transformă în vezicule. În prima fază, celulele par numai puţin umflate: substanţa celulară e mai transparentă şi mai puţin avidă de colorant; în a doua fază (de vacuolizare) apar în corpii celulari cavităţi mai mult sau mai puţin mari (în special în porţiunea profundă a celulelor lui Purkinje), care sînt străbătute de ramificaţiuni fine, ce pot fi recunoscute ca restul unei substanţe celulare distruse.

Volumul celulei este considerabil mărit, dar ceea ce este mai caracteristic este transformarea veziculară a celulei. Corpul celular este de 3, 4, 5 ori mai mare decît în stare normală. Periferia este reprezentată printr-o linie puţin refringentă, care are aparenţa unei membrane subţiri. În celulele lui Purkinje, protoplasma celulară este reprezentată printr-o mică grămadă protoplasmică ce ocupă periferia lor şi de unde pornesc prelungirile protoplasmice. Un rest de substanţă celulară se prezintă sub forma unei zone mici foarte refringente, situată în profunzimea corpului celular şi din care porneşte cilindraxul. Nucleul este situat de obicei în partea superioară a celulei şi se observă destul de des şi în mijlocul veziculei. Aceste faze de alterare sînt vizibile toate deodată fie la acelaşi animal mort de paralizie rabică, fie la mai multe animale ce prezintă fie o fază, fie alta. Aceste alteraţiuni există de asemenea în celulele nervoase ale creierului, ale măduvei alungite şi ale măduvei spinării.

În această porţiune a sistemului nervos, Golgi găseşte leziunile descrise mai ales în cazurile de turbare de stradă.

b) Celulele, ca şi prelungirile lor, sînt mai mult sau mai puţin alterate; se văd tumefacţii circumscrise sau difuze, încreţituri cu pierderi de substanţă, un proces de atrofie progresivă ce înglobează prelungirile protoplasmatice.

Alteraţiunile prelungirilor încep de la originea lor şi se întind pînă la diviziunile cele mai fine; acestea au un aspect şi mai varicos decît în stare normală.

Ramificaţiile celulelor ganglionare ale diferitelor părţi ale centrilor nervoşi prezintă alteraţiuni destul de caracteristice; ele pierd omogenitatea lor şi iau un aspect granulos cu umflături difuze, aşa fel, încît par varicoase.

Alteraţiunile morfologice pot fi puse în evidenţă prin colorări argentice. Prelungirile cilindraxice par mai rezistente decît prelungirile protoplasmatice şi în substanţa celulară se pot distinge clar, chiar şi în fragmentele amorfe ale celulelor, resturile prelungirilor cilindraxice. Alteraţiunile celulelor sînt dispuse în focare. Lîngă zonele mai mult sau mai puţin întinse, formate din celulele alterate în diferite feluri, se mai observă şi alte zone a căror celule au un aspect normal.

c) Degenerescenţa granulo-grăsoasă a celulelor nervoase este foarte frecventă şi reprezintă o fază avansată a procesului morbid. Există o adevărată distrugere a celulelor nervoase, mai ales cînd boala este prelungită.

Nucleul este deviat într-o anumită direcţie, în timp ce corpul celular are un aspect foarte granulos, fiind tumefiat sau atrofiat, şi prezentînd o degenerescenţă granulo-grăsoasă avansată. Aceste alteraţiuni depărtează celula de tipul obişnuit ale celulelor nervoase centrale. Nucleul este dislocat, împins la periferia celulei şi de obicei în direcţia unei prelungiri. Această dislocare a nucleului este însoţită de alterări ale însăşi structurii lui. Nucleul este atrofiat, marginile sale sînt mai puţin precise şi cîteodată este redus la o mică grămăjoară de substanţă, care se colorează intens.

În unele celule, nucleul lipseşte complet, în timp ce în altele, el rămîne ca o mică grămăjoară de substanţă granuloasă.

Acest proces atrofic avansat se întîlneşte în fazele mai înaintate, cu simptome paralitice pronunţate. O altă alteraţiune a celulelor este caracterizată prin formarea în corpul celulei a unei zone periferice cu aspect omogen, conţinînd cîteodată nuclei vizibili sau mici grămăjoare granuloase puternic colorate.

d) Leziunile ganglionilor intervertebrali prezintă totdeauna un aspect caracteristic; celulele rotunde sînt acumulate şi vasele dilatate. Celulele nervoase sînt invadate cu vezicule, protoplasma conţine granulaţiuni şi periferia celulei pare omogenă. Nucleul alungit şi dislocat este împins spre periferie. Cîteodată el pare a fi în afara celulei, fiind format dintr-o acumulare de granule cromatice.

În turbare există deci alteraţiuni anatomo-patologice caracteristice.

Bazîndu-se pe cercetările sale, Golgi afirmă, contrar altor autori, că turbarea determină totdeauna leziuni ale centrilor nervoşi, dar fără să le recunoască o specificitate absolută. Considerîndu-le izolat, ele se întîlnesc de asemenea şi în alte maladii; dar ţinînd seama de ansamblul modificărilor, de succesiunea şi înlănţuirea lor, ele pot fi privite ca specifice turbării.

Turbarea determină la început un proces inflamator a cărui primă etapă este caracterizată de tulburări circulatorii, proliferarea elementelor vasculare şi perivasculare şi infiltraţie leucocitară.

Mai tîrziu apar în elementele fixe modificări al căror caracter variază cu natura elementelor în cauză.

Există, în sfîrşit, procese regresive.

În ansamblu, procesul anatomic ar fi o encefalită parenchimatoasă.

Ca teză generală, se pot admite concluziile lui Golgi, cu toate că acest autor nu insistă asupra leziunilor celor mai frecvente şi celor mai caracteristice ale turbării.

Germano şi Capobianco[1]) au regăsit leziunile vasculare descrise de cea mai mare parte din autorii care i-au precedat. Ei admit că alterarea celulelor nervoase ale coarnelor anterioare poate merge pînă la distrugerea lor completă. Ei dau totuşi o importanţă mai mare hipertrofiei nevrogliei.

Existenţa unei mielite este demonstrată printr-o hiperemie pronunţată, prin infiltraţia leucocitară progresivă şi difuză, prin alteraţiunile pereţilor vasculari cu hemoragii consecutive, prin alteraţia elementelor nervoase, care merg de la o simplă tumefacţie pînă la dispariţia lor completă.

În ceea ce priveşte specificitatea acestor leziuni, autorii cred, ca şi Golgi, că fără a fi leziuni patognomonice, ele sînt totuşi constante prin manifestarea lor, prin distribuţia lor în focar şi prin ansamblul lor. Ele sînt, de asemenea, tot atît de constante în ordinea lor de succesiune şi prin predominenţa lor în regiunile motorii.

3. RAPORTUL VIRUSULUI CU LEZIUNILE CELULELOR NERVOASE

În 1898[2]), într-un studiu asupra leziunilor celulelor nervoase ale măduvei spinării în diferite maladii infecţioase, eu am cercetat leziunile rabice în raportul lor cu virusul.

---

[1]) Germano şi Capobianco, *Contributions à l'histologie pathologique de la rage*, Annales de l'Institut Pasteur, 1895 (N.A.).

[2]) Babeş, *Ueber den Einfluss der verschiedenen Infectionen auf die Nervenzellen des Rückenmarkes*, Berliner Klinische Wochenschrift, 1898, nr. 1, 2, 3 (N.A.).

Pînă în 1898 nu se cunoştea decît o singură boală, turbarea, al cărei virus era localizat aproape exclusiv în sistemul nervos central, producînd aici o reacţie inflamatorie. În afara leziunilor vasculare exsudative şi hemoragice, cu proliferarea elementelor fixe, eu am putut găsi în turbarea de stradă alteraţiuni inflamatorii la nivelul celulelor nervoase, o acumulare de celule embrionare şi modificări particulare ale unor vase sanguine şi limfatice. Celula din interiorul acestui focar inflamator este invadată de elemente străine într-un fel cu totul particular. Aceste alteraţiuni sînt primitive? Chestiunea nu este rezolvată. În orice caz, ele sînt caracteristice turbării.

Dimpotrivă, iepurii omorîţi cu virus fix abia prezintă o alteraţie microscopică a măduvei spinării; ei prezintă numai o diapedeză fără importanţă a vaselor măduvei, ca şi alteraţiuni localizate în celulele coarnelor anterioare.

În 1890, eu am stabilit alteraţiunile celulare ale turbării de stradă.

1. Alteraţiuni particulare ale nucleilor celulelor nervoase (fig. 4).
2. Concentrare de elemente cromatofile în jurul nucleului (fapt descris mai tîrziu şi de Marinescu).
3. Dispariţia elementelor cromatice în unele celule şi dislocarea nucleului spre periferie.
4. Începutul proliferării celulei, cu figuri cariochinetice abortive.
5. Distrugerea elementelor cromatice ale nucleului celular şi ale prelungirilor. Vacuolizarea protoplasmei cu deformarea celulei.
6. Dilataţia sinuoasă a spaţiului virtual pericelular ocupat în parte de celule rotunde şi migrarea lor în celula nervoasă.

Măduva este foarte virulentă în toate regiunile ei şi este foarte probabil ca părţile alterate, în special nodulii rabici, să conţină paraziţii bolii.

Este posibil ca elementele hialine, rotunde, încapsulate, pe care le-am descris şi care există mai ales în celula nervoasă[1]) şi cîteodată chiar în pereţii vaselor, să fie în legătură cu boala.

Eu am insistat în mod special asupra topografiei leziunilor rabice, asupra distribuirii lor, care le dă un caracter de specificitate ce nu se întîlneşte în alte afecţiuni ale sistemului nervos.

Alteraţiunile datorite turbării prezintă un caracter particular. Virusul pătrunde în sistemul nervos central de-a lungul nervilor periferici și a limfaticelor, arterelor și venelor. După locul prin care pătrunde, el ajunge la creier sau canalul vertebral și se localizează în anumite porțiuni ale sistemului nervos, în general în jurul canalului central. Virusul provoacă alterațiuni vasculare hemoragice și inflamatorii, mai ales în centrii motori ai măduvei alungite și ai măduvei spinării. Ca și în celelalte infecțiuni se pot recunoaște locurile atinse în primul rînd. Se disting:

---

[1]) Descrise mai tîrziu de Negri (N.A.).

1. Invadări prin canalul central sau prin șanțul anterior, însoțite de alterațiuni ale părților mediane a coarnelor anterioare.

2. Invadarea pe cale nervoasă ca și aceea ce se face prin vasele antero-laterale ale meningelor (fig. 1, *mx*). Aceasta este însoțită de alterațiuni în părțile laterale ale coarnelor anterioare. Se găsesc în turbare unele celule mari ale coarnelor posterioare atinse puțin mai devreme și care indică că infecția a atacat de la început coarnele posterioare. În cazurile cu mers lent, se găsesc de asemenea și în jurul celulelor nervoase leziuni grave care dovedesc că alterațiunile țesuturilor sînt strîns legate de prezența virusului care prin multiplicarea sa sau prin toxinele lui, provoacă un focar circumscris, inflamatoriu, pericelular (*m*).

Bulbul prezintă de obicei aceleași leziuni ca măduva, și de obicei ependimul este intact (fig. 2); sub epiteliu, se observă adesea globi hialini. Vasele acestei regiuni sînt dilatate, înconjurate de zone embrionare, deseori umplute cu dopuri leucocitare sau hialine; la nivelul diferiților nuclei ai celulelor nervoase, se văd noduli perivasculari și pericelulari caracteristici: *n'*, *n''*, *n'''*, *n''''*.

În comparație cu cea mai mare parte a boalelor infecțioase a căror acțiune asupra celulelor nervoase seamănă mai curind cu o intoxicație decît cu o infecție veritabilă, *turbarea poate fi considerată ca tipul unei veritabile infecțiuni ce determină o poliomielită acută.*

Se disting în turbarea cu mers lent leziuni *pericelulare, celulare și nucleare.*

La început se remarcă o proliferare pericelulară cu compresiunea consecutivă a celulelor nervoase, un început de concentrare a substanței cromatice în vecinătatea unei prelungiri celulare și apariția granulațiunilor cromatice perinucleare. Celula este înconjurată de diferite elemente în care se disting părți cromatice omogene, detașate de celula nervoasă (fig. 3, *cm*), endotelii (fig. 3, *c*) și leucocite, mici elemente cu nuclei fuziformi bine coloraţi, cîteodată în stare de cariochineză (c′, c″). Una din prelungirile celulare este ruptă ; protoplasma celulei nervoase este mai întunecată şi mai omogenă ; ea prezintă sinuozităţi, vacuole şi conţine mici resturi oblonge de substanţă cromatică (X).

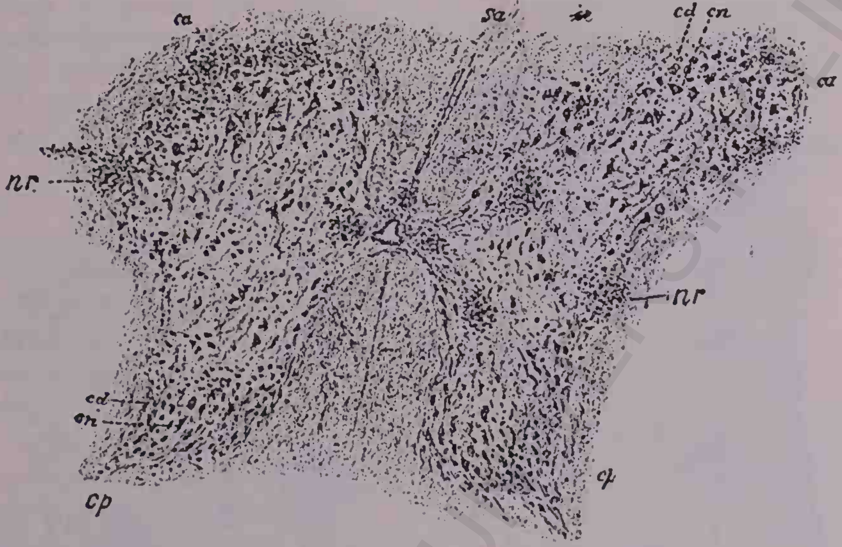


Fig. 1. — Măduva lombară a unui cîine mort de turbare după infecţia subdurală cu turbare de stradă. Albastru de metilen policrom ; mărire mică.

Sa, şanţ ant. ; *ca*, corn anterior stîng a cărui porţiune anterioară este ocupată de noduli rabici (*nr*) confluenţi. În cornul posterior (*cp*), se găsesc printre celulele normale (*cn*) celule degenerate, umflate, palide. La dreapta, sînt o serie de celule radiculare, degenerate (*cd*). Alte celule par a fi normale (*cn*). Aici nodulii rabici (*nr*) se găsesc mai curînd la baza cornului anterior.

Leziunile nucleului consistă la început într-o acumulare de substanţă cromatică la periferia lui şi o creştere a numărului de granulaţiuni. Nucleolul este palid şi hipertrofiat (fig. 2).

Caracterul leziunilor rabice nu consistă într-o dispoziţie particulară a substanţei cromatice, ci în ansamblul alteraţiunilor care ne indică calea şi efectul pătrunderii virusului în sistemul nervos central.

Turbarea arată mai bine ca oricare altă maladie că alteraţiunile vizibile ale celulei sînt în raport direct cu durata influenţei exercitată de virus.

La iepurii infectaţi cu virus fix, nu se găseşte de obicei nici o leziune în celulele nervoase, în timp ce animalele infectate cu un virus de o intensitate mai mică (virus de stradă) prezintă seria întreagă de alteraţiuni.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Într-o lucrare asupra turbării experimentale, Grigoriev şi Ivanov[1]) amintesc că turbarea provoacă o encefalomielită, adică un proces inflamator care are răsunet asupra întregului sistem nervos central şi mai ales asupra trunchiului cerebral şi a măduvei spinării.

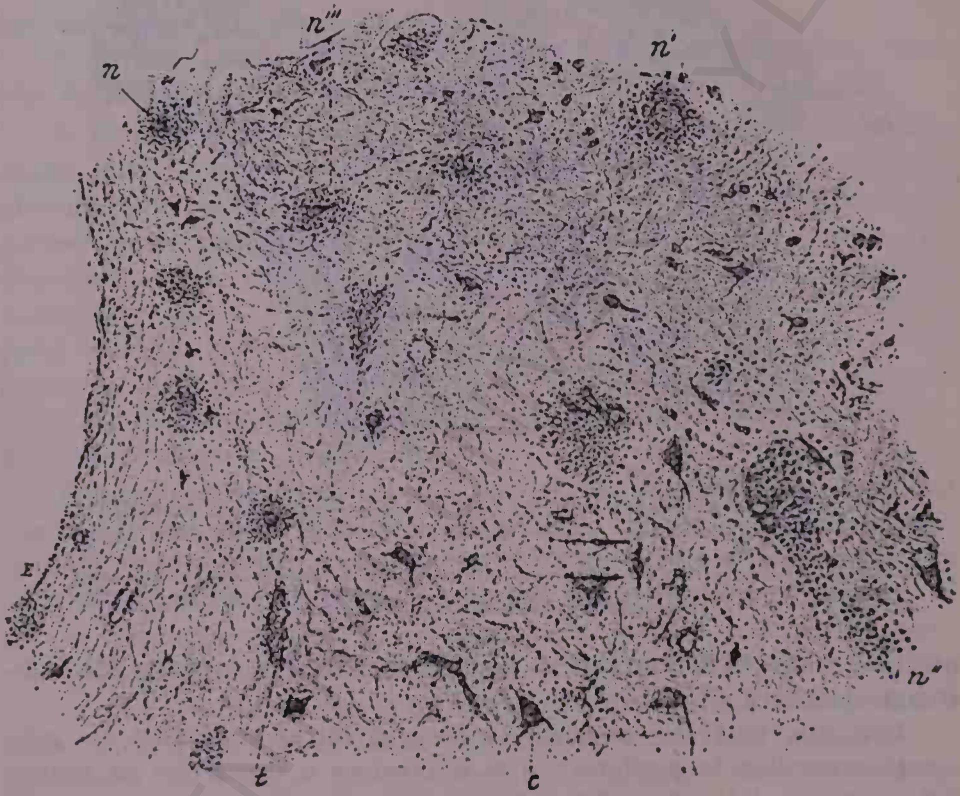


Fig. 2. — Planşeul ventriculului IV. Fuxină fenicată, alcool, balsam. Mărire slabă.

E, ependim; *n*, nodul perivascular; *n'*, alt nodul în jurul unui vas dilatat; *n''*, nodul embrionar fără legătură evidentă cu vasul; *n'''* nodul rabic în jurul unei celule nervoase normale; *t*, vas dilatat, umplut cu leucocite; *c*, celulă nervoasă normală.

Aceşti autori au examinat 7 iepuri morţi de turbare sau omoriţi la începutul fenomenelor paralitice. Pe lingă modificările vasculare observate de toţi autorii, ei semnalează de asemenea modificări în celulele nervoase ale coarnelor anterioare, ce consistau mai ales într-un grad puţin avansat de cromatoliză periferică sau centrală şi modificaţiuni uşoare ale nucleului.

---

[1]) Grigoriev şi Ivanov, *Pathologische-Anatomischer Veränderungen im centralen und peripheren Nervensystem bei experimentaler Lyssa*, Centralblatt für algemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 10 februarie 1898 (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Modificările interesează mai întîi celulele nervoase, apoi vasele sanguine, și, în sfîrșit, fibrele nervoase.

Modificările celulare sînt fenomene primare și autorii nu cutează să le considere ca o consecință a unei infiltrațiuni leucocitare.

După ei, aceste modificări constituie o degenerescență granuloasă și omogenă.

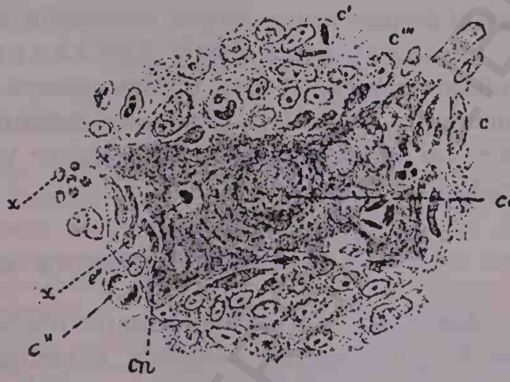


Fig. 3. — Degenerescența unei celule din coarnele anterioare ale unui cîine, în mijlocul unui nodul rabic. Colorație cu tionină. mărit de circa 600 ori.

cn, părțile periferice ale celulei detașate; *c*, celula fixă endotelială (?); *c'*, element mic alungit cu nucleu fuziform; *c''*, același element în mitoză; *c'''*, celule palide de origine nevroglică (?). Celula nervoasă *cd* conține elemente asemănătoare cu vacuolele, nucleul este înconjurat de mase cromatofile. El conține granulațiuni particulare și nucleolul este extrem de umflat și palid.

Högyes[1]) descrie în turbare la om existența unei mielite, ce se poate prezenta sub două forme: într-una predomină infiltrația celulară a substanței cenușii fără modificări accentuate ale elementelor nervoase; în cealaltă se găsește o infiltrație mult mai accentuată, mai ales în coarnele anterioare, unde celulele prezintă diferite etape de degenerescență cromatolitică. Această degenerescență este însoțită de o acumulare pericelulară de leucocite, constituind o modificare histologică caracteristică turbării.

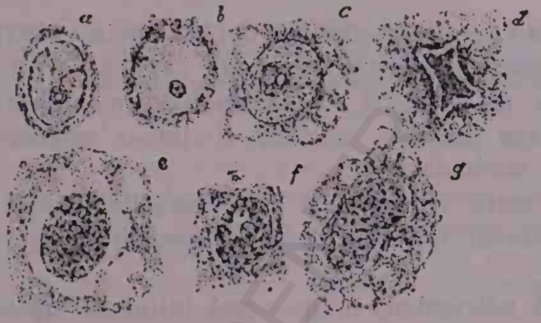


Fig. 4. — Alterațiunea nucleilor celulelor degenerate ale coarnelor anterioare. în turbare. Tionină, mărit de 600 ori.

a, nucleu normal; *b*, dispozițiunea membranei nucleului care este înconjurat de mase cromatice; *c*, degenerescență granuloasă, hipertrofia nucleolului. Nucleul este înconjurat de vacuole; *d*, deformarea prin depresiune a nucleului, sechestrat într-un spațiu limitat de o substanță cromofilă; *e*, nucleul este izolat de restul celulei prin vacuole confluente. Degenerescență granuloasă și nucleol hipertrofiat pe cale de dispariție; *f*, degenerescența cu apariția granulațiunilor, dispariția nucleolului; *g*, deformarea nucleului hipertrofiat și foarte palid conținînd granulațiuni speciale.

Nagy[2]) a utilizat metoda Nissl pentru studierea modificărilor celulare determinate de virusul rabic. El semnalează încă de la începutul infecției o stare cromatolitică particulară a celulelor nervoase, ce merge pînă la dispariția elementelor cromofile și este urmată de atrofie, fragmentare sau dezagregare celulară.

---

[1]) **Högyes**, *Nothnagel's specielle Pathologie „Lyssa"*, Wien, 1897, vol. V, partea a V-a (N. A.).

[2]) **Nagy**, Math. es term. tud. ert, 1894 și Magyar err. Archiv., 1895.

Întrebuinţînd metoda Nissl, Marinescu[1]) a studiat măduva a doi iepuri turbaţi şi a observat fenomene de cromoliză centrală şi periferică, pe care el le consideră caracteristice; *acestea provoacă leziuni întinse care explică fenomenul principal, paralizia.*

Caterina, Daddi[2]), Sabrazes şi Cabannes[3]) Ewing[4]), studiind turbarea la om, nu semnalează ca fenomene importante decît cromatoliza celulelor coarnelor anterioare şi cîteodată cea a celulelor lui Purkinje ale creieruşului şi a celulelor piramidale ale scoarţei.

4. LEZIUNI PRECOCE ALE TURBĂRII

Am descris în 1898 leziunile precoce a centrilor nervoşi în turbare[5]), întrebuinţînd metodele moderne de colorare a celulelor nervoase şi a elementelor lor cromatofile.

În unele cazuri de turbare de trecere a iepurelui, leziunile sînt foarte puţin pronunţate, în timp ce în altele, virusul de trecere foarte exaltat, hipervirulent, produce leziuni precoce şi foarte pronunţate. Noi am obţinut la un moment dat un virus care omora nu numai iepurele, dar şi cîinele, în 5—6 zile după injecţia intracraniană şi care producea din a 4-a zi, leziuni foarte pronunţate ale măduvei şi ale bulbului.

Goldscheider şi Flatau (Fortschritte der Medicin, 1897) au găsit în tetanosul experimental leziuni precoce, care se arată înaintea apariţiei simptomelor maladiei şi care consistă în special dintr-o cromatoliză cu umflarea celulei, precum şi într-o umflare şi o modificare particulară a nucleului ei.

Aceste leziuni dispar în mare parte după manifestările clinice. Bazîndu-ne pe aceste fapte, ne-am întrebat cum se comportă leziunile precoce ale turbării.

Astfel, noi am încercat să pătrundem în procesul intim al luptei dintre virus şi aparatul de apărare de la nivelul substanţei cenuşii centrale, singura care este serios atinsă în turbare.

---

[1]) Marinescu, *L'Histo-pathologie de la cellule nerveuse*, Revue générale des Sciences pures et appliquées, 30 mai 1897 (N.A.).

[2]) Daddi, *Contributo all'anatomia patologica dela rabbia dell-uomo*, Bol: Soc. Med. Chir. di Pavia, 1897 (N.A.).

[3]) Sabrazes et Cabannes, *Notes sur les lésions des cellules nerveuses de la moelle dans la rage humaine*, Nouvelle Iconographie de la Salpétrière, 1878 (N.A.).

[4]) Ewing, *Studies on ganglion cells*, Archives of Neurology and Psychopathology, 1898, vol. I (N.A.).

[5]) Babeş, Comptes rendus de l'Académie des Sci., 14 nov. 1898 (N.A.).

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dispozitivul nostru experimental a fost foarte simplu. Noi inoculăm în mai multe reprize serii de iepuri și de cîini, prin trepanație, cu virusul de trecere mai mult sau mai puțin virulent sau cu virusul de stradă; sacrificînd în fiecare zi prin decapitare unul din animale, noi examinăm măduva și bulbul, după fixare în alcool formolizat, prin metoda Nissl sau prin colorare cu tionină.

Iată rezultatele cercetărilor noastre:

Substanța hipervirulentă produce adesea leziuni apreciabile din a 3-a zi de la infectare, cînd încă nici un simptom nu evidențiază turbarea. Numai cîteodată există în acest moment o ușoară creștere a temperaturii. Se observă deja pe alocuri, mai ales în coarnele anterioare, o hiperemie pronunțată, o ușoară leucocitoză în capilarele bulbului și ale coarnelor anterioare și o ușoară tumefiere a celulelor pereților vasculari, mai pronunțată la marginile canalului central. Se remarcă pe lîngă micile celule rotunde mononucleare, elemente mult mai mici, de 2 μ, ovalare, deseori în diviziune, colorate puternic cu albastru policrom. În același timp, cîteva din celulele nervoase din această regiune sau din părțile laterale ale coarnelor anterioare sînt mai întunecate, cu elemente cromatice umflate și pe cale de fragmentare. Nucleul lor este umflat și aproape incolor; alături de aceste celule există cîteva celule palide și în cromatoliză.

Leziunile vasculare sînt mai puțin pronunțate în măduva cervicală decît în cea lombară, dar leziunile celulare sînt analoge peste tot. În unele cazuri, hipercromatoza este încă mai pronunțată, vasele sînt umflate, cu endoteliile proliferate și celulele nervoase înconjurate de celule mari palide cu protoplasma bazofilă, probabil de origine nevroglică.

Din ziua a 4-a, leziunile sînt mult mai pronunțate. În acest moment se găsește, atît la iepure, cît și la cîine, o leucocitoză pronunțată, capilarele umplute cu o cantitate mare de leucocite, în special mononucleare și elementele descrise mai sus; vasele sînt pe alocuri înconjurate de o zonă largă embrionară, peretele celular al vaselor mai mari este îngroșat și spațiul perivascular conține celule rotunde mononucleare. Aceste celule migratoare se îndreaptă în special spre celulele nervoase, formînd pe alocuri mici noduli pericelulari (noduli rabici). Celulele care în special sînt înconjurate de celule migratoare sînt cele din vecinătatea canalului central, pe părțile lui laterale; ele prezintă leziuni foarte nete, care consistă într-o tumefiere și o umflare a elementelor lui Nissl. Acestea devin palide și dispar. Uneori această dispariție este completă în toate celulele cornului anterior, alteori un număr mai mult sau mai puțin mare de celule păstrează la periferia lor sau în jurul nucleului, elemente sau granulațiuni colorate. Nucleul devine mai clar, nucleolul rămîne de obicei pe loc fără să-și schimbe aspectul sau este umflat, palid și înconjurat de o zonă de granulațiuni colorate în violet.

Aceste leziuni sînt la fel de pronunțate în toate părțile substanței cenușii ale bulbului și ale măduvei la iepurii și cîinii infectați cu substanța hipervirulentă. Virusul de trecere *obișnuit* produce aceste efecte mult mai tîrziu. La iepure, trebuie căutat cu atenție pentru a se găsi leziuni 4 zile după infectare. Se găsesc totuși, în unele grupuri de celule ale cornului anterior, cîteva celule umflate, cu elemente cromatice dezagregate; se remarcă încă și o ușoară creștere a elementelor pereţilor vasculari. În bulb, se vede la nivelul anumitor vase o acumulare de elemente mici cromatice descrise mai sus. La cîine se găseşte, dimpotrivă, din a 4-a zi, o hiperemie foarte accentuată la nivelul unor grupe celulare ale coarnelor anterioare şi leziuni vasculare inflamatorii cu zone mari celulare perivascular în bulb. Se observă mai ales, de-a lungul rafeului, pe părţile laterale şi în olive, o tendinţă spre formarea de noduli în jurul celulelor nervoase care, la rîndul lor, suferă modificările descrise. Este deci evident că leziunile rabice încep în bulb, din ziua a 4-a de la infectarea intracraniană, printr-o proliferare vasculară cu diapedeză destul de difuză.

La cîine, leziunile iradiază în jos în zilele următoare; ele sînt totdeauna bine pronunţate după moarte. La iepure, dimpotrivă, se văd (numai în urma infecţiei cu turbarea de stradă sau cu substanţa hipertoxică) leziuni pronunţate ale centrilor nervoşi. Deseori aceste leziuni bine pronunţate în a 4-a şi a 5-a zi nu mai progresează, adesea se găsesc după moartea survenită în a 7-a sau a 8-a zi, cîteva rare celule palide vacuolare şi pe alocuri, o hiperemie cu o oarecare diapedeză celulară.

J. Koch¹) descrie leziunile măduvei lombare la cîine încă în a 2-a zi după infectarea rabică. Este vorba de focare necrotice ramolite, cu distrugerea celulelor nervoase în substanţa cenuşie a măduvei lombare. Noi înşine nu am găsit niciodată leziuni atît de grave şi atît de precoce, în turbare.

Rezultă din aceste cercetări că turbarea produce leziuni vasculare şi celulare în substanţa cenuşie; în speţă o hiperemie, o leucocitoză, o proliferare vasculară şi o diapedeză, ca şi leziuni particulare ale celulelor nervoase care sînt deja manifeste una sau două zile înaintea apariţiei primelor simptome rabice.

5. LEZIUNILE NEUROFIBRILELOR ÎN TURBARE

Ramon y Cajal şi Dalmacco Garcia²) intrebuinţînd metoda primului din aceşti doi autori³) care permite punerea în evidenţă a neurofibrilelor celulelor nervoase, au putut constata în turbare o îngroşare considerabilă a acestor fibrile. Această îngroşare a neurofibrilelor se observă tot atît de bine în turbarea de trecere ca şi în turbarea de stradă.

---

¹) J. Koch, *Über abortive Tollwut*, Ztschr. f. Hygiene, 1909, f. 64 (N. A.).

²) Ramon y Cajal şi Dalmacco Garcia, *Las lesiones del reticulo del las cellulas nervosas en la rabbia*, Trabbaios del Laboratorie de investigaziones biologicas de la Univ. de Madrid, I—III, dec. 1904, p. 213 (N. A.).

³) Metoda lui Ramon y Cajal consistă din fixarea pieselor proaspete de 3 mm grosime timp de 24 de ore în lichidul următor: alcool absolut 10 g, [...] cîteva picături la 1 cm³. Se spală timp de 2—3 minute în apă distilată. Apoi se introduc într-o soluţie de nitrat de argint 1,50%, 3 pînă la 5 zile la etuvă la 35—37°. Fragmentele sînt spălate 1—2 minute în apă distilată şi debarasate de lichid. Se pun într-un flacon ce conţine o soluţie proaspăt preparată de acid pirogalic 1—2 g, formol 10 cm³, apă distilată 100 cm³; se lasă 24 de ore la temperatura camerei şi se spală apoi 1—3 minute în apă distilată; se usucă apoi pe hîrtie sugativă şi se includ în celuloidină sau parafină. Se pot colora cupele cu Giemsa.

Șase zile după inocularea virusului de trecere, se găsește în ganglionii rahidieni ai iepurelui o hipertrofie a rețelei superficiale a neurofibrilelor.

Această hipertrofie devine mai netă, la începutul paraliziei. În același timp, rețeaua secundară dispare și fibrele îngroșate se colorează mai puternic.

Se observă o îngroșare asemănătoare dacă se expun unele animale la o temperatură joasă. Se poate urmări astfel originea îngroșării și aceea a colorației mai intense sau argentofilia. Se constată că fibrele fine se asociază printr-un fel de coalescență; mai tîrziu, toate fibrilele celulei suferă aceeași îngroșare, formînd fie fibre izolate, fie anastomoze sub forma unui plexus. Colorînd ganglionii rahidieni prin metoda Cajal, se constată că neurofibrilele sînt hipertrofiate; ele trimit cîteodată prelungiri în afara celulei, înglobînd în ochiurile lor fagocite; mai tîrziu, fibrilele devin palide, nu mai prind argintul și suferă de degenerescență granuloasă asemănătoare aceleia pe care Marinescu a descris-o în tetanos.

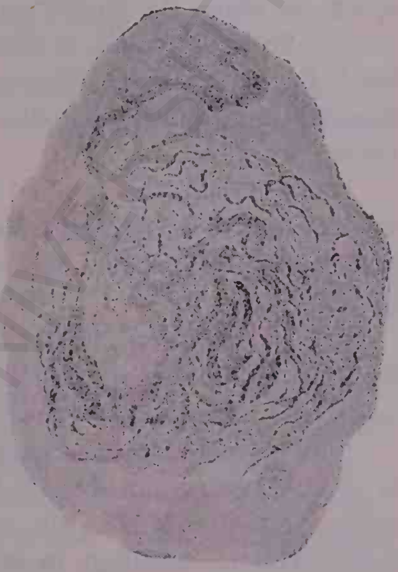


Fig. 5. — Celulă nervoasă a unui ganglion spinal provenit de la un copil mort de turbare. Secțiune tratată după metoda Cajal. Se distinge capsula cu nuclei umflați și în celula nervoasă, o rețea groasă, întunecată, cu ramificațiuni mai subțiri ce comunică cu prelungirea cilindraxială. Hipertrofia neurofibrilelor (Marinescu).

Cercetările noastre făcute cu Marinescu confirmă în parte aceste date. Trebuie totuși să observăm că această hipertrofie a neurofibrilelor nu este în raport intim cu nodulii lui Van Gehuchten.

Eu am arătat prin colorația lui Cajal combinată cu aceea a lui Giemsa, că fibrele îngroșate nu degenerează ca în tetanos; numai colorabilitatea cu argint diminuă. Fibrilele rămîn încă colorabile cu Giemsa, îngroșîndu-se totuși foarte mult.

Aceleași leziuni ale neurofibrilelor există în celulele nervoase ale centrilor. Ca teză generală, părțile periferice ale celulelor sînt atinse și ele rămîn cel mai mult timp colorabile cu argint. Fibrele îngroșate se așază în jurul unei vacuole, unui leucocit sau unui corpuscul Negri. Autorii citați privesc hipertrofia neurofibrilelor ca pe un fenomen de

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

reacţiune a celulei nervoase. Este neîndoielnic că paralizia rabică depinde de leziuni celulare, dar nu este dovedit că ea e datorită modificării neurofibrilelor.

Îngroşarea fibrilelor este mai curînd sub dependenţa imediată a modificării nutriţiei, ea nu este expresia unei stări funcţionale. Marinescu a putut găsi această hipertrofie la unii paralitici.

Leziunile grave ale protoplasmei, ale nucleilor sau ale celulelor nervoase, nu sînt probabil cauza paraliziei, căci aceste fenomene nu există de obicei la iepurii paralizaţi în urma inoculării virusului de trecere. Se poate spune acelaşi lucru şi de dispariţia corpusculilor lui Nissl. Eu am observat simultan cu îngroşarea neurofibrilelor această dispariţie fie centrală (cu deplasarea periferică a nucleilor), fie periferică.

Mult înaintea lui Cajal şi Marinescu[1]), fără a putea stabili raporturile acestor leziuni cu simptomele turbării, eu am constatat îngroşarea neurofibrilelor, mai ales în cazurile de turbare foarte prelungită.

Marinescu şi Cajal au încercat să prezinte hipertrofia neurofibrilelor în celula nervoasă ca pe o leziune constantă în turbare şi care are o mare valoare pentru diagnosticul boalei.

Franca a regăsit această leziune la o vulpe infectată cu virus de stradă. Acest autor descrie în ganglionii celulelor nervoase o hipertrofie a reţelei fibrilare ale cărei ochiuri conţin neuronofage. Mai tîrziu, celulele dispar şi în locul lor se găsesc noduli[2]). Ni se pare totuşi hazardat de a considera îngroşarea neurofibrilelor ca o manifestare specifică a turbării; noi, într-adevăr, am văzut că o astfel de îngroşare se produce de asemenea sub influenţa frigului şi a unor intoxicaţiuni. Pe de altă parte, în turbare această hipertrofie nu este totdeauna la fel de pronunţată; există totuşi adesea la nivelul măduvei şi în ganglionii spinali rabici o îngroşare a acestor fibrile, mai pronunţată decît în oricare altă maladie a centrilor.

Căutarea acestei leziuni este prea dificilă pentru a putea fi folosită în diagnosticul curent şi rapid al turbării.

---

[1]) Babeş, *Les lésions rabiques*, Annales de l'Institut Pasteur, aprilie, 1892 (N. A.).

[2]) Franca, *La Rage chez le renard*, Comptes rendus de la Société de Biologie, p. 652, 1905, C, LVIII (N. A.).

Se poate, fără îndoială, să se obţină preparate demonstrative tratînd fragmente mici care au stat 24 de ore în alcool de 40°, dar trebuie de obicei aproape 8 zile pentru a avea preparate bune. Este preferabil să se coloreze piesele după impregnare cu Giemsa. În aceste preparate se vor vedea nu numai neurofibrilele îngroşate, dar şi corpusculii lui Negri, nodulii rabici şi granulaţiile fine pe care le-am descris în protoplasma celulelor nervoase degenerate.

Rezumatul leziunilor fine ale centrilor nervoşi în turbare

Înainte de a termina acest capitol, ar fi poate util să rezumăm datele stabilite privitoare la leziunile fine găsite în centrii nervoşi în turbare.

I. *Leziuni precoce.* Lipsa leziunilor în turbarea de trecere. În infecţia cu virusul de stradă, apare din *a 3-a zi* o proliferare endotelială şi obliterarea unor vase prin mononucleare. Apariţia în mijlocul acestor celule a unor formaţiuni mai întunecate, cu nucleu de culoare foarte închisă, alungit, adesea în cariochineză. Proliferare nevroglică în jurul celulelor nervoase; hipercromatoză, mai rar astromatoză a acestor celule, nucleu puţin modificat. Din *a 4-a zi,* leziuni vasculare mai pronunţate, formarea nodulilor constituiţi din mononucleare, puţine polinucleare, proliferarea endoteliilor şi elementelor nevroglice în jurul celulelor nervoase mici. Dispariţia elementelor cromatice din protoplasma lor. Începutul invaziunii cu elemente migratorii în celule. Leziunea nucleilor: apariţia granulaţiunilor cromatice şi tumefierea nucleului. Formaţiuni particulare mai mici decît leucocitele, nuclei piriformi, întunecaţi, în focarele celulare.

II. *Turbarea de stradă declarată la cîine şi la om.*

A. *Leziuni puţin pronunţate.* Aceleaşi leziuni mai mult sau mai puţin pronunţate. Deseori abia se pot observa leziuni ce consistă într-o hiperemie, o leucocitoză uşoară şi o diapedeză a unor vase mici ale coarnelor anterioare şi ale nucleilor bulbului. Aceste vase prezintă şi o uşoară infiltraţie grăsoasă şi o tumefiere a endoteliului lor. Se mai găsesc cîteodată cîteva celule nervoase abia modificate, înconjurate de celule rotunde mononucleare.

B. *Leziuni mai pronunţate.* 1) Leziuni vasculare. În special în regiunile menţionate, în afara leziunilor semnalate mai sus se găsesc şi altele mai profunde, consistînd într-o dilatație, o umflare edematoasă sau hialină a pereților vasculari, cu infiltrare și transformare celulară consecutivă. În toate cazurile există în același timp o umflare a endoteliului vascular. În alte cazuri, vasul este obliterat de mase hialine, de leucocite mono- și polinucleare, de tromboze fibroase sau hialine ce conțin adesea pigmenți, sau de granulațiuni fine ce conțin formațiuni particulare frecvente în turbare. Adesea vasul este rupt și lasă să iasă sînge și elementele descrise mai sus. Astfel, spațiile perivasculare și vecinătatea lor pot prezenta mici hemoragii.

Analizînd elementele ce se găsesc în peretele și în jurul vasului, se pot distinge: a) celule endoteliale și periteliale proliferate; b) granulațiuni fine cromatice sau acromatice; c) puține polinucleare; d) elemente mai mici decît celulele, alungite și conținînd un nucleu omogen alungit, foarte întunecat, adesea în diviziune; e) alte elemente rotunde mai mari, vacuolare, cîteodată concentrice, conținînd fragmente nucleare, în semilună sau fuziforme, foarte colorate, omogene; f) celule rotunde cu nuclei piriformi sau asemănători piroplasmei; g) celule neregulate cu nucleu periferic, conținînd în protoplasma lor o cantitate de granulațiuni fine sau de mici bastonașe colorate prin anumiți mordanți; în jurul acestor celule se găsesc astfel de bastonașe libere.

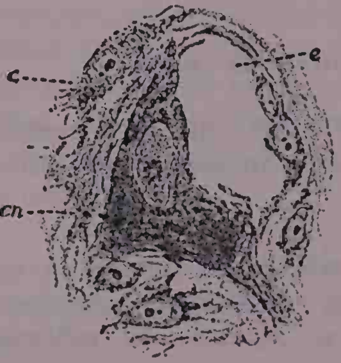


Fig. 6. — Elemente care invadează puțin cîte puțin celula nervoasă modificată, în turbarea de stradă. Tionină, mărit 600.

c, celulă (nevroglică) proliferată în vecinătatea celulei nervoase. Celula nervoasă (*cn*) este comprimată de o vacuolă mare laterală (*e*). Se văd două celule ce căptușesc spațiul pericelular; la dreapta se observă începutul detașării unei prelungiri. Compresiunea și modificarea nucleului.

2) Leziuni celulare. În afara modificărilor menționate mai sus, celulele mari motorii prezintă încă leziunile următoare: a) dilatarea spațiului virtual pericelular care conține adesea celule mononucleare; există o hiper- sau hipocromatoză puțin pronunțată, nucleolul este adesea hipertrofiat și mai palid. Elementele ce se găsesc în jurul acestor celule sînt adesea mai abundente, formînd un nodul rabic. În unele cazuri, spațiul pericelular, foarte dilatat (edemațiat), comprimă celula, care prezintă o leziune rabică mai mult sau mai puțin pronunțată; b) natura elementelor ce înconjură și invadează celulele nervoase modificate. Este vorba de aceleași elemente ce înconjură vasele și în plus unele elemente de origine nevroglică cu protoplasma colorată și cu prelungiri mari (desenate în figurile 6, 7, *c*). Aceste elemente

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

care înconjură celula nervoasă sînt probabil de aceeași origine; ele par să se detașeze din peretele spațiului pe care ele îl căptușesc, producînd mai întîi o depresiune la periferia celulei și angajîndu-se puțin cîte puțin în interiorul ei. Se găsesc de obicei mici celule mononucleare rotunde sau cu prelungiri. În acelaşi timp, diferite granulațiuni fine, colorabile prin mordanți sau prin culori simple, pătrund în celule.

C. *Leziuni grave ale celulelor nervoase.* 1) Formarea unor sinuozități la suprafață, produse de edem sau de celule pe cale de invadare; 2) Detașarea părților periferice ale celulei (fig. 7); 3) Cromoliza centrală și mai ales periferică, cromoliză generală; 4) Formarea vacuolelor multiple în sînul protoplasmei și în jurul nucleului (fig. 7 și 8); 5) Hipertrofia neurofibrilelor colorate cu mordant; 6) Hipertrofia excesivă a neurofibrilelor necolorate cu mordant, colorate cu Giemsa; 7) Dispariția neurofibrilelor; 8) Apariția de fisuri sub formă de arcade, la periferia celulelor (fig. 7 și 8, *f*). Între aceste fisuri se găsesc adesea elemente ce par a fi mici celule fuziforme sau poligonale.

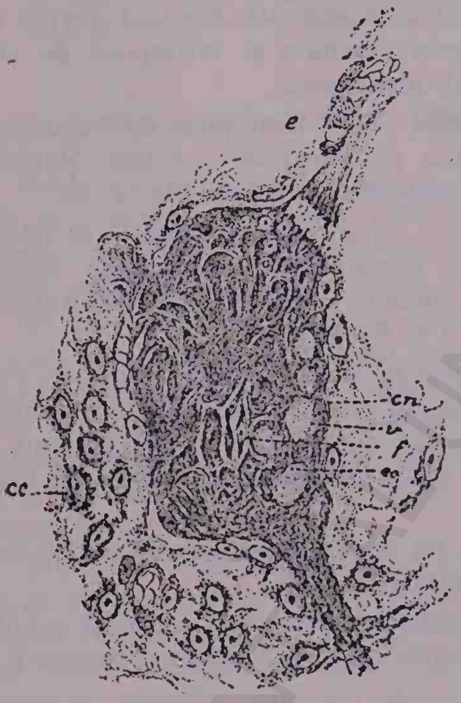


Fig. 7. — Celulă radiculară modificată într-un mod particular, în turbarea cîinelui. Nissl, mărit 600.

Celula este înconjurată de o rețea celulară (nevroglică) abundentă (*cc*). În celula însăși, *cn*, se observă vacuole (*v*). Fisuri superficiale în arcada *f* și elemente fuziforme sau poligonale ce se găsesc între aceste fisuri (*cc*). Una dintre aceste prelungiri s-a detașat la nivelul unei părți cromatofile; *c*, capilar

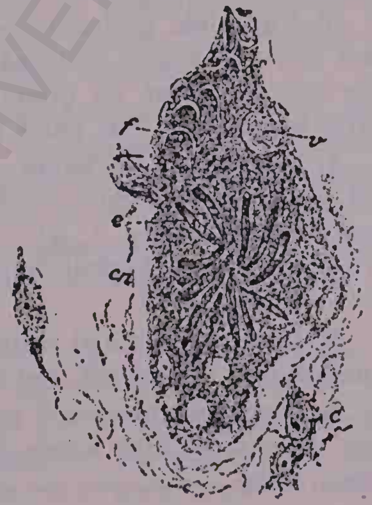


Fig. 8. — Celulă nervoasă degenerată, din coarnele anterioare, la un cîine turbat. Nissl, mărit 600.

Celulă în cromatoliză, nucleul fiind înlocuit cu bastonașe cromatice dispuse în centrul celulei în mod radiar, simulînd o figură cariochinetică (*e*); *f*, fisuri în arcade; (*V*), vacuolă; *c*, celule (nevroglice) în jurul celulei.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(fig. 7); 9) Apariţia în interiorul celulei nervoase, a unor bastonaşe formînd o stea în centrul celulei. Aceste bastonaşe, mai închise la culoare la extremităţile lor, sînt mai palide şi granulate la centru. Semnificaţia lor ne scapă (fig. 8, *e*).

D. *Leziunile nucleilor celulelor nervoase mari.* În cazurile în care celulele nervoase sînt grav alterate, nucleul prezintă, în special, leziuni foarte manifeste şi particulare.

1) Dispariţia zonei perinucleare precise şi a reţelei cromatice (fig. 4 ; *a*, nucleul normal ; *b*, nucleul modificat). Nucleul devine mai clar, mai vezicular, cu margini prost limitate şi înconjurat de mase cromofile ; nucleolul mai întunecat, hipertrofiat.

2) Nucleul devine mai întunecat ; el e înconjurat de vacuole. În plasmă se observă, la distanţe egale, grăunţe fine cromofile. Nucleolul e hipertrofiat, vacuolizat, palid ; nucleolul vezicular (fig. 4, *c*).

3) Vacuolele perinucleare devin confluente şi nucleul se găseşte liber într-o cavitate sinuoasă care comunică cu exteriorul. Nucleul este mai întunecat, cu grăunţe cromofile foarte pronunţate, nucleolul foarte hipertrofiat, dar palid (fig. 3 şi fig. 4, *e*).

4) Deformarea nucleului ; el devine plastic, alungit, boselat, simulînd forme abortive de cariochineză, cu grăunţele sale bine pronunţate, uneori alungite (fig. 4, *g*) ; cîteodată el e deprimat. Se prezintă de formă pătrată, sechestrat într-un spaţiu limitat de o substanţă hipercromatică (fig. 4, *d*).

5) În sfîrşit, nucleul dispare ; nu se recunoaşte în locul lui decît o umbră mai întunecată, rău delimitată.

Această descriere va fi completată prin aceea a leziunilor ganglionilor nervoşi şi prin aceea a corpusculilor particulari descoperiţi în ultimul timp.

E. *Leziunile prelungirilor celulare.* a) Îngroşarea neurofibrilelor în prelungirea axilă sau în alte prelungiri. Fibrilele pot să se prelungească în celulă sau, intrînd în celulă, ele dispar cu încetul. Uneori fibrilele intrînd în celulă devin foarte groase şi se colorează numai cu Giemsa ; b) acumularea substanţei cromofile la baza prelungirilor şi ruptura prelungirii la acest nivel (fig. 3 şi 6) ; c) umflarea, starea sinuoasă şi dispariţia fibrilelor la nivelul prelungirilor.

F. *Leziunile fibrelor nervoase.* a) Îngroşarea fibrilelor în fibre, mai ales în neuronii lungi şi în prelungirile axile ; b) edemul tecii mielinice cu apariţia granulaţiunilor fine cromofile ; c) hipertrofia, transformarea hialină cu dispariţia fibrilelor.

CAPITOLUL XII

LEZIUNI ALE GANGLIONILOR NERVOŞI ÎN TURBARE

1. Leziuni ale ganglionilor cerebrali, spinali şi simpatici, descrise de Kolesnikov, Nepveu, Golgi, Van Gehuchten şi Nelis. 2. Valoarea diagnostică a leziunilor ganglionare. Critica lui Nocard, lucrările lui Babeş; ale lui Van Gehuchten. 3. Semnificaţia leziunilor ganglionare. Lucrările lui Crocq, ale lui Babeş şi Marinescu.

1. LEZIUNILE GANGLIONILOR CEREBRALI, SPINALI ŞI SIMPATICI

Kolesnikov şi Golgi au fost singurii autori care pînă la 1900 au examinat ganglionii intervertebrali ai animalelor moarte de turbare. Nepveu a studiat ganglionii lui Gasser; Kolesnikov a avut curiozitatea să examineze ganglionii simpatici.

În 1873, Kolesnikov[1]) afirmă că leziunile celulare şi pericelulare ce se observă în axul nervos se regăsesc de asemenea în ganglionii intervertebrali şi simpatici. Ele ar fi aici chiar mai intense decît în celelalte părţi ale sistemului nervos. Golgi[2]) a găsit de asemenea leziuni în ganglionii spinali, dar cele pe care el le-a descris, nu erau decît modificări celulare, datorite probabil fenomenelor de cromatoliză.

Este just, zice Van Gehuchten[3]) că Golgi a vorbit de celule de neoformaţie ce se găsesc în jurul celulelor nervoase, dar autorul italian nu a acordat acestui fapt nici o importanţă; el compară acest fenomen cu acela de acumulare pericelulară în jurul celulelor cornului anterior, descris de Kolesnikov, Coats, Babeş.

Totuşi, Van Gehuchten şi Nelis, cum vom vedea mai departe, nu au adus nici un fapt nou, ci ei au dat pur şi simplu o mai mare importanţă faptelor deja stabilite de aceşti autori.

---

[1]) Kolesnikov, *Pathologische Veränderungen und Nervensystem bei der Wutkrankheit,* Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften, 1875, p. 853 (N.A.).

[2]) Golgi Camillo, *Ueber die pathologische Histologie der Rabies experimentalis,* Berliner klinische Wochenschrift, 1894, nr. 14 (N.A.).

[3]) Van Gehuchten et Nelis, *Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme,* Bull. de l'Acad. de Méd. de Bruxelles, 1900, XXIV, nr. 1 (N.A.).

Nepveu[1]) a studiat ganglionul lui Gasser, măduva spinării şi măduva alungită a unui om tînăr, mort de turbare 4 luni după o muşcătură la frunte, la nas şi la comisura labială dreaptă. El nu a găsit în axul nervos decît o congestie puternică.

Ganglionii lui Gasser erau foarte congestionaţi, toate vasele erau pline cu globule roşii; trunchiurile nervoase conţineau celule incolore, rotunde sau ovale. S-a observat acelaşi fenomen în ganglion, care prezenta un număr mare de leucocite în intervalele dintre celulele ganglionare; se mai găseau aceste leucocite şi în capilarele foarte congestionate şi în fibrele nervoase.

Se mai putea vedea un mare număr din aceste celule în jurul elementelor ganglionare; s-au numărat 12, 16 şi chiar mai multe. Unele prezentau un aspect hialin şi nu erau probabil decît celulele epitelioide ale capsulei celulelor ganglionare; volumul lor era foarte crescut.

Prezenţa acestor elemente modifică forma celulelor ganglionare. Sub influenţa compresiunii, ele iau un aspect neregulat, unele se aplatisează într-un sens pentru a se alungi în celălalt, altele se comprimă în mod egal, prezentînd un contur uşor ondulat. Unele din aceste celule sînt foarte granuloase, substanţa lor colorantă a dispărut.

Alteraţiunile celulelor nervoase sînt foarte variabile; se găsesc, pe de o parte, celule ce nu au suferit nici o modificare; pe de altă parte, se văd celule ce sînt în aşa fel înconjurate de celule albe, că de-abia se poate distinge celula primitivă; spaţiul intercelular este dublat şi chiar triplat. În unele locuri, leucocitele sînt reunite în focar, dar cel mai adesea ele sînt răspîndite difuz în tot ganglionul.

În 1900, Nelis[2]) publică prima sa lucrare privitoare la examenul sistemului nervos a 4 iepuri şi 2 cîini inoculaţi. El relatează de asemenea observaţiile asupra a 3 cîini şi o pisică, morţi de turbare de stradă.

Rezultatele acestor cercetări pot fi reunite în felul următor: leziunile cele mai profunde se observă în ganglionii cerebro-spinali şi simpatici, unde cromoliza este foarte pronunţată; nu se poate totuşi deosebi de cromoliza experimentală.

Atrofia celulelor este caracteristică: ea începe prin retracţia conturului celulei care prezintă marginile festonate.

---

[1]) Nepveu et Pollaion, *Un cas de rage*, Comptes rendus des Séances de la Soc. de Biol., 1872, p. 132 (N.A.).

[2]) Nelis, *Études sur l'anatomie et la physiologie pathologique de la rage*, Archives de Biologie, 1900 (N.A.).

Dincolo de partea deprimată a corpului celular, celulele capsulei devin turgescente, iar în urmă celule fixe vin să se interpună între celula nervoasă și capsulă.

În axul nervos, Nelis nu a observat decît o singură dată invadarea celulelor nervoase de celulele neoplazice.

Leziunile nucleului. Nelis nu a observat cariochineză. El semnalează dispariția membranei nucleare, fragmentarea nucleului și reducerea sa în bucățele mici de volum foarte inegal.

Nodulii rabici lipsesc cîteodată în măduva spinării și, dimpotrivă, ei există totdeauna în ganglionii periferici. Ei se prezintă sub forma unui nodul mic, format din celule embrionare. Neoplazia rabică prezintă acest fapt remarcabil, zice autorul, că celulele de neoformație încep prin a înconjura celula nervoasă și a o invada progresiv.

Nodulul rabic ar lua naștere, după Nellis:

1. În celulele endoteliale ale capsulei pericelulare.

2. În vecinătatea vaselor, pe socoteala nevrogliei; în măduva spinării pe socoteala corpusculilor sistemului conjunctiv și în ganglionii spinali. Aceste două geneze s-ar efectua simultan în ganglionii spinali, dar geneza perivasculară ar fi mai precoce. Aceste două feluri de proliferări devin rapid confluente și prin invadarea lor ar rezulta o masă neoplazică de aspect sarcomatos.

Invadarea celulelor nervoase de către celulele fixe și alterațiunile protoplasmei lor pot evolua independent; în realitate, se observă celule intacte deja invadate, în timp ce alte celule prezintă, înainte de pătrunderea elementelor fixe, cromoliză cu leziuni ale nucleului.

Leziuni vasculare. Nelis nu descrie decît leziunile observate de predecesorii săi, el crede că aceste leziuni nu au nici o importanță.

Concluziile sale sînt următoarele:

Turbarea este o afecțiune specială a neuronului senzitiv. Leziunile precoce și profunde ale ganglionilor periferici sînt mai utile decît leziunile bulbului și ale măduvei pentru stabilirea retrospectivă în cazurile îndoielnice, a diagnosticului de turbare.

Într-o lucrare mai completă, Van Gehuchten și Nelis¹) atacă valoarea patognomonică a nodulului miliar al lui Babeș; ei pretind că nu au găsit decît foarte rar o acumulare de celule mici în jurul celulelor nervoase ale cornului anterior. Pentru a dovedi

---

¹) Van Gehuchten et Nelis, *Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme,* Bul. de l'Acad. de Méd. de Bruxelles, 1900, XXIV, nr. 1 (N. A.).

că centrii motori ai scoarţei şi ai măduvei sînt intacţi, dacă nu anatomic, dar cel puţin funcţional, aceşti autori au făcut experienţele următoare pe un animal atins de turbare paralitică.

Excitînd, prin electricitate, rădăcinile inferioare motrice, ei au produs contracţia muşchilor din partea opusă. Calea motrice este deci intactă, zic autorii, şi dacă aceste celule motorii prezintă cromoliză, o deplasare de nuclei etc., aceste leziuni nu pot fi decît secundare şi nu li se poate atribui nici o importanţă din punctul de vedere al simptomelor motorii prezentate de animal.

Dar dacă axul nervos prezintă numai leziuni finale, nu se poate spune la fel despre ganglionii periferici cerebrospinali şi simpatici.

Virusul rabic exercită acţiunea lui nocivă în mod principal, dar nu în mod exclusiv, asupra ganglionilor nervoşi periferici, asupra ganglionilor cerebrospinali şi asupra ganglionilor simpatici. El determină în aceşti ganglioni o modificare profundă, a cărei natură intimă ne scapă încă, dar care sfîrşeşte în mod inevitabil prin distrugerea completă a unui număr mai mult sau mai puţin mare de celule nervoase. Această distrugere de celule nervoase nu este decît sfîrşitul unei proliferări active a elementelor celulare ale capsulei în care fiecare din celulele nervoase este conţinută. Aceste celule provin probabil din celulele endoteliale ale capsulei, multiplicîndu-se activ pe cale directă şi sfîrşind prin a inunda complet capsula corespunzătoare.

Se găsesc în acest moment pe preparate, numeroase grămezi de mici celule înghesuite unele peste altele. Fiecare din aceste grămezi înlocuieşte o celulă nervoasă; este o capsulă lipsită de celula ei nervoasă şi umplută în totalitate cu celule noi. Cînd procesul distructiv este încă şi mai avansat, dispar însăşi limitele celulelor şi tot ganglionul este constituit de un ţesut nou, compus din celule mici în mijlocul cărora se pot observa încă resturi ale celulelor nervoase şi de vase destinse şi umplute cu globule roşii.

În ganglionii simpatici, se observă aceleaşi modificări, dar la un grad mai puţin pronunţat.

Intensitatea leziunilor variază de la un animal la altul; astfel leziunile sînt mai pronunţate la cîine decît la iepure.

La cîine, distrugerea tuturor ganglionilor este izbitoare; nodulii rabici sînt mai bine delimitaţi şi ţesutul de neoformaţie nu are de la început tendinţa să depăşească limitele capsulei endoteliale.

La iepure, dimpotrivă, distrucţia celulară este mai puţin pronunţată, capsulele endoteliale nu sînt invadate decît la periferia lor, ţesutul de neoformaţie are o tendinţă manifestă de a depăşi limitele capsulei, astfel încît celula nervoasă scapă de invaziune.

Intensitatea leziunilor variază de la un ganglion la altul, astfel încît ganglionii cerebrali sînt mai puţin atinşi decît ganglionii spinali. Din toţi ganglionii cerebrali, cel mai sensibil faţă de virusul rabic ar fi, după aceşti autori, ganglionul jugular. Acesta ar fi totdeauna distrus în toate elementele sale. În ganglionii spinali, dimpotrivă, leziunile, cu toate că sînt caracteristice, respectă cîteva celule nervoase.

Aceşti autori recomandă deci, pentru a pune diagnosticul turbării la autopsia cîinelui, să se examineze ganglionul jugular.

Acest ganglion este situat la partea superioară a regiunii cervicale, la baza craniului, înaintea şi puţin în afara ganglionului cervical superior al simpaticului. El poate fi izolat la iepure, în timp ce la cîine aceşti doi ganglioni par a forma o masă comună.

Van Gehuchten şi Nelis au găsit la om o dilatare a vaselor regiunii bulbare, o infiltrare perivasculară şi revărsări sanguine. Celulele nervoase se găsesc cîteodată într-o acromatoză mai mult sau mai puţin pronunţată, cu dispariţia conturului vezicular al nucleului şi hipercromatoză nucleară. Degive[1]) consideră ca turbat orice animal la care leziunile ganglionare sînt constante.

Hébrant[2]) ajunge la aceeaşi concluzie.

Nocard[3]) a cercetat dacă leziunile ce se observă la cîinii morţi de turbare sînt specifice şi dacă ele nu se observă şi în alte maladii infecţioase ale centrilor nervoşi. El a cercetat, în sfîrşit, dacă ele sînt destul de nete în toate perioadele maladiei, pentru a nu lăsa nici o îndoială asupra justei lor valori.

Pentru a rezolva această chestiune, Nocard aminteşte observaţiile lui Cuillé şi Vallé[4]). Aceşti autori au regăsit la 9 cîini morţi de turbare, leziunile descrise de Van Gehuchten şi Nelis; ei nu au găsit niciodată aceste alteraţiuni, nici la cîinii sănătoşi nici la cei morţi de alte maladii. Pentru a stabili dacă aceste leziuni se manifestă prematur, Cuillé şi Vallé au inoculat 6 cîini, încercînd să se apropie pe cît posibil de condiţiile în care se produce infecţia. Pentru a atinge acest scop, ei au injectat în muşchiul semitendinos al fiecărui cîine o jumătate centimetru cub de emulsie de creier a unui cîine mort de turbare de stradă. Trei din aceşti cîini erau încă indemni 63 de zile după inoculare, ceilalţi trei au făcut turbare şi au fost omorîţi mai mult sau mai puţin timp după debutul maladiei. Primul cîine sacrificat 17 ore după apariţia primelor simptome rabice nu prezenta decît rare focare mici de infiltraţie pericapsulară. Al doilea cîine, sacrificat 12 ore după apariţia simptomelor paralitice, prezenta leziuni ganglionare foarte nete. Al 3-lea cîine a fost omorît în timpul unui acces de turbare furioasă, după ce a muşcat mai mulţi cîini şi numeroşi berbeci. Leziunile ganglionare erau neînsemnate, de abia existînd puţină infiltraţie pericapsulară. Era deci imposibil să se pronunţe pentru turbare după examenul simplu al preparatelor. Totuşi, clinic, turbarea era manifestă şi, mai mult, inocularea bulbului la iepuri a dat turbarea.

---

[1]) Degive, Bull. de l'Acad. de Méd. de Bruxelles, 1900, nr. 1, p. 76 (N.A.).

[2]) Hébrant, *Sur les lésions de la rage chez le chien et sur le diagnostique post-mortem de cette affection*, Annales de Médecine vétérinaire, februarie, 1900, p. 76 (N.A.).

[3]) Nocard, *Sur le diagnostique post-mortem de la rage du chien*, Bull. de l'Acad. de Méd., Paris, 1900, nr. 16, p. 476 (N.A.).

[4]) Cuillé et Vallé, *Sur l'anatomie pathologique et le diagnostique rapide de la rage*, Revue vétérinaire, iunie, 1900 (N.A).

Din aceste cercetări, Nocard conchide că diagnosticul histologic al turbării are aceeaşi semnificaţie ca şi diagnosticul necropsic; adică: dacă rezultatul este pozitiv se poate afirma că animalul era turbat, dar cînd rezultatul este negativ nu se poate spune că el nu era bolnav.

În acest caz, diagnosticul nu este stabilit, zice Nocard şi veterinarul este strict obligat să recomande persoanei muşcate să urmeze tratamentul antirabic.

Van Gehuchten[1]) revine asupra tuturor punctelor pe care le-a studiat deja.

Ganglionii spinali prezintă două feluri de modificări, unele primitive ce interesează direct celulele nervoase, şi celelalte secundare consistînd în distrugerea celulelor nervoase prin acumularea celulelor endoteliale ale capsulei.

Alteraţiunile primitive nu sînt specifice pentru celulele ganglionilor cerebrospinali, ci ele se pot regăsi în toate celulele axului nervos.

Alteraţiunile secundare, dimpotrivă, nu se văd decît în ganglionii periferici: unele din aceste alteraţiuni nu sînt specifice infecţiunii rabice, altele, din contra, sînt absolut specifice. Van Gehuchten recunoştea cu Nocard şi Degive, că dacă existenţa acestor leziuni ganglionare este suficientă pentru a se afirma că un cîine era turbat, absenţa lor nu este suficientă pentru a se declara, cel puţin în stadiul actual al ştiinţei, că el nu era bolnav.

---

[1]) Van Gehuchten, *la rage,* Conférence, aprilie, 1900, p. 33 (N.A.).

Publicînd conferința sa, Van Gehuchten *recunoștea că leziunile capsulare există numai în turbarea de stradă și că ele lipsesc la animalele omorîte cu virusul fix.*

Acest autor remarcă în plus că leziunile nu sînt demonstrative decît dacă animalul a murit spontan. El sfătuiește, în consecință, să se păstreze animalele suspecte sub observație.

Iată aici concluziile lucrărilor lui Sans[1]:

Reacțiuni pericelulare de natură mixtă există mai ales la cîinii vagabonzi turbați; ele se localizează în bulb și în măduvă (nevroglie și celule migratorii), în ganglionii peri- și intercapsulari (celule endoteliale și migratorii). Aceste reacțiuni produc distrugeri celulare în ganglionii cerebrospinali și simpatici (Babeș, Van Gehuchten și Nelis).

Van Gehuchten[2] răspunzînd obiecțiilor lui Nocard, afirmă că el nu a susținut niciodată că metoda sa ar fi aplicabilă la orice cîine suspect. Totuși la un cîine mort de turbare ar fi suficient să se examineze cîțiva din ganglionii cerebrospinali, pentru a avea posibilitatea să se stabilească un diagnostic în 24 de ore. *Nu este vorba de un diagnostic precoce,* ci numai de un *diagnostic rapid.*

Autorul remarcă în plus că leziunile ganglionare determinate de virusul fix nu sînt comparabile celor produse de virusul de stradă. În turbarea de stradă, leziunile distructive ale ganglionilor cerebrospinali provoacă distrugerea majorității celulelor nervoase ale ganglionului jugular și a unui număr enorm de celule ale ganglionilor spinali. Aceste leziuni lipsesc cu totul în turbarea experimentală.

Van Gehuchten amintește că o constatare analogă a fost făcută de mine însumi, în ceea ce privește focarele embrionare perivasculare, leziuni considerate ca patognomonice infecțiunii rabice.

Aceste două virusuri prezintă deci o diferență de acțiune foarte netă și Van Gehuchten, urmînd exemplul meu, crede că această diferență e datorită unei mai mari activități a virusului fix, care ar provoca moartea înainte ca leziunile să aibă timp să se producă.

Van Gehuchten retractează deci unele fapte pe care le publicase în prima sa comunicare.

---

[1] Sans, *Lésions anatomo-pathologiques de la rage chez l'homme et chez les animaux,* Annales de la Soc. Médico-chirurgicale d'Anvers, 1900, martie-aprilie (N.A.).

[2] Van Gehuchten, *À propos du diagnostique de la rage des rues,* Semaine medicale, 16 mai, 1900 (N.A.).

Bazîndu-se pe examenul histologic făcut de Nelis pe ganglioni, el crede că toţi cîinii morţi de turbare după inocularea în dura-mater prezentau de asemenea leziunile caracteristice ale turbării naturale.

„Era cu siguranţă o eroare, adaugă el, colaboratorul nostru confundînd ganglionii în timpul manipulării pieselor".

Diferenţa acestei alteraţiuni nu este datorită unei diferenţe a virusului, ci numai modului de inoculare. În turbarea naturală, saliva este introdusă în organism la o distanţă mai mult sau mai puţin mare de axul nervos cerebrospinal; în turbarea experimentală, substanţa nervoasă virulentă este pusă în contact direct cu centrii nervoşi.

Van Gehuchten nu crede că variabilitatea leziunilor, după speciile animale, să fie datorită unei inegale rezistenţe a animalelor faţă de virusul rabic. El admite că această particularitate trebuie atribuită numai modului de inoculare. El se întreabă dacă, în turbarea iepurelui produsă prin muşcătură, leziunile ganglionare nu ar fi mai profunde.

Cuillé şi Vallé au obţinut rezultate ce nu concordă cu acelea ale lui Van Gehuchten; aceşti doi autori nu injectau saliva, ci substanţa cerebrală.

În rezumat, Van Gehuchten şi Nelis au declarat mai întîi că nodulii pericelulari ai măduvei nu au importanţa pe care le-a atribuit-o Babeş, pentru că ei nu se găsesc la iepurii trepanaţi cu virus fix. Mai tîrziu, chiar aceşti autori au fost obligaţi să recunoască că leziunile capsulare descrise de ei lipsesc nu numai la animalele inoculate cu virusul fix, ci şi la animalele inoculate, fie cu virus fix, fie cu virusul de stradă.

Ei afirmă chiar că experienţele lui Cuillé şi Vallé nu sînt demonstrative, pentru că aceşti autori au inoculat în muşchi nu saliva, ci substanţa cerebrală.

Van Gehuchten afirmă că în turbarea naturală, leziunile se regăsesc în mod constant; totuşi, în cazurile de turbare observate la om de către Sans, leziunile ganglionare erau atît de puţin pronunţate, încît acest autor se fereşte să se pronunţe asupra importanţei lor.

Leziunile ganglionilor sînt oare alteraţiuni primitive ale turbării?

Hébrant[1]) răspunde negativ. Pînă acum, zice autorul, nimic nu ne autoriză să afirmăm că leziunea ganglionilor nervoşi semnalată de Nelis este o leziune primitivă. Înainte ca să se dezvolte, trebuie să existe leziuni în centrii cerebrospinali ai bulbului şi ai măduvei. Ganglionii nu participă la această tulburare decît secundar, urmînd o cale centrifugă, în virtutea iradierii virusului, care are sediul principal în substanţa nervoasă cerebrospinală.

---

[1]) Hébrant, *Sur le diagnostique de la rage chez le chien par l'examen microscopique des ganglions nerveux*, Annales de médecine vétérinaire, iunie, 1900, p. 202 (N.A.).

Inoculările sub dura-mater nu au produs în mîinile lui Hébrant nici o alteraţiune ganglionară.

În sfîrşit, pentru a se apropia încă şi mai mult de condiţiile naturale, acest autor a inoculat doi cîini în cordonul comun al pneumogastricului şi al simpaticului; el a găsit şi în acest caz leziuni tipice de turbare în ganglionii plexiformi şi ai lui Gasser.

2. VALOAREA DIAGNOSTICĂ A LEZIUNILOR GANGLIONARE ŞI VALOAREA EXAMENULUI COMBINAT AL LEZIUNILOR GANGLIONARE ŞI CENTRALE

Van Gehuchten, în primele sale publicaţii, afirmă că leziunile centrilor nervoşi pe care eu le-am descris în turbare şi mai ales *nodulii rabici,* nu sînt caracteristici; ei ar fi numai în ganglionii spinali şi pneumogastrici, unde, după acest autor, *aceste leziuni se găsesc fără excepţie în toate cazurile de turbare experimentală sau naturală.* Eu am afirmat, dimpotrivă, într-o comunicare făcută la Academia de medicină în 10 aprilie 1899, că leziunile ganglionilor nu sînt mai caracteristice decît leziunile pe care le-am descris în măduvă şi bulb şi că ele sînt departe de a fi atît de regulate şi atît de caracteristice pe cît afirmă Van Gehuchten.

Dl. Nocard, pe de altă parte, a constatat că dl. Van Gehuchten s-a înşelat, şi el a confirmat afirmaţia mea, că leziunile sînt mai puţin caracteristice la animalele omorîte în prima perioadă a turbării decît la animalele ce au sucombat în urma maladiei. Dl. Van Gehuchten mărturiseşte singur în comunicarea sa făcută în numărul 16 din mai al revistei „Semaine Médicale" că el s-a înşelat şi că în turbarea provocată cîinelui prin trepanaţie, nu se găsesc leziuni caracteristice în ganglionii spinali şi pneumogastrici. Este regretabil că dl. Van Gehuchten nu a examinat totodată bulbul cîinilor săi, căci el ar fi găsit cu siguranţă leziunile caracteristice.

Într-o altă publicaţie ¹), eu constat că în cazurile în care cîinele

---

¹) Babeş, *Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage,* Presse Médicale, 1900, 8 sept., nr. 75, (N.A.).

sucombă de turbare de stradă, leziunile ganglionilor sînt de obicei foarte caracteristice. Dl. Van Gehuchten presupune chiar că eu nu am examinat ganglionii acestor animale. Trebuie să afirm, dimpotrivă, că am văzut mulţi ganglioni de cîini morţi de turbare naturală şi că am constatat cel mai adesea *nodulii mei rabici*, precum şi infiltraţiuni considerabile în ganglioni. Eu insist totuşi asupra faptului că, şi în aceste condiţii, leziunile nu sînt *totdeauna* destul de pronunţate şi destul de caracteristice, pentru a permite *totdeauna* un diagnostic cert.

Din punct de vedere practic, eu nu aş îndrăzni să refuz tratamentul antirabic persoanelor muşcate de un cîine ce a sucombat în mod natural, chiar dacă nu se găsesc la el nodulii rabici în ganglioni. Leziunile măduvei şi bulbului sînt deseori mai pronunţate decît acelea ale ganglionilor, nu numai la cîinii omorîţi, ci chiar şi la aceia ce au sucombat de o moarte naturală. Examenul măduvei şi al bulbului ne dă deci certitudinea, în timp ce examenul ganglionilor numai, ne lasă cîteodată în îndoială.

Bazîndu-mă pe numeroasele mele cercetări, eu trebuie să mă ţin într-aceeaşi rezervă asupra semnificaţiei leziunilor ganglionilor pneumogastricului.

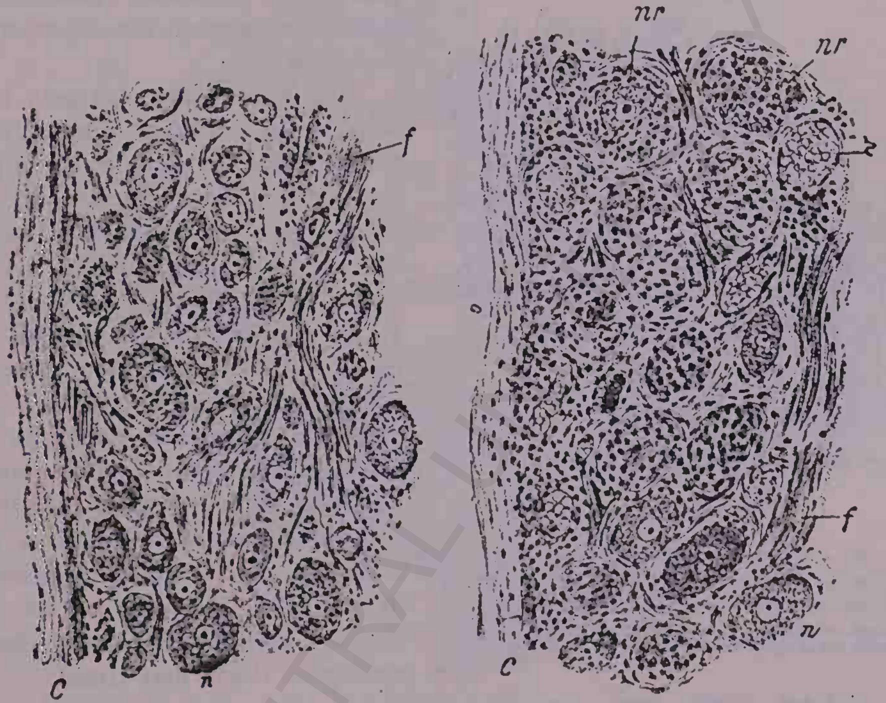
Iată de ce eu insist asupra examenului măduvei şi bulbului, care nu este mai dificil de făcut decît cel al ganglionilor. Eu sînt departe de a urma exemplul lui Van Gehuchten, care neglijează complet examenul măduvei şi bulbului, chiar şi după ce s-a convins de insuficienţa metodei sale; *eu insist asupra necesităţii examenului bulbului şi ganglionilor* şi sînt convins că un astfel de examen dă o certitudine mult mai mare decît numai examinarea ganglionilor.

Pentru a examina măduva sau bulbul în acelaşi timp cu ganglionii, se pun felii subţiri într-o cantitate destul de mare de formol (1 la 10). Se fixează a 2-a zi piesa pe plută, se fac cupe, se colorează cu albastru policrom sau cu fuxină fenicată diluată (a lui Ziehl). Se decolorează cu alcool pînă cînd se obţine o diferenţiere netă a substanţei cenuşii colorate în roz sau albastru închis. Se clarifică cu esenţă de micşunea şi se pune în balsam de Canada; se obţin astfel în 24 de ore preparate demonstrative în care se văd (la nivelul planşeului, de-a lungul rafeului şi mai ales în nucleii pneumogastrici, ai hipoglosului, în coarnele anterioare ale măduvei) noduli de ţesut embrionar în jurul vaselor şi în jurul celulelor nervoase, trombusuri

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

leucocitare în vasele mici și adesea mici hemoragii și leziuni de cromatoliză mergînd cîteodată pînă la distrugerea celulelor nervoase.

Examenul ganglionilor ar putea completa în mod avantajos această observație. Figura 9 A reprezintă starea normală a ganglionului mixt al cîinelui, în timp ce figura 9 B arată leziunile foarte grave ale aceluiași ganglion într-un caz de turbare de stradă. Se văd în această figură, în locul celulelor nervoase, noduli celulari compuși din celule capsulare ce au înlocuit în mare parte celulele nervoase. Aspectul ganglionului este totuși departe de a fi tot atît de demonstrativ, în majoritatea cazurilor.



A.

B.

Fig. 9. — A. Ganglion spinal normal. B. Ganglion spinal în turbarea de stradă a cîinelui mort după 5 zile de boală :

C, capsulă ; f, fibre nervoase ; n, celule nervoase ; C, capsulă ; f, fibre nervoase ; r, vas foarte dilatat înconjurat de un țesut embrionar ; n, celulă nervoasă normală ; nr, nodul rabic ce înlocuiește o celulă nervoasă ; nr', formarea unui nodul pe socoteala unei celule nervoase.

Iată un exemplu al superiorității unui examen complet.

Un cîine mușcă două persoane, el recunoaște pe stăpînul său, și nu mănîncă ; el nu mușcă decît dacă îl iriți. Este trist și sucombă a 3-a zi la institut, cu simptome paralitice puțin nete, sensibilitatea

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fiind intactă. Nu se găsește nimic în stomac; meningele sînt congestionate. Secțiunea ganglionilor spinali, pneumogastrici și ai lui Gasser nu arată decît puține leziuni. Trebuie mult căutat pentru a se găsi porțiuni mai bogate în celule embrionare, în jurul unor celule nervoase (fig. 10 și 11). Dimpotrivă, în același caz, bulbul (fig. 2) prezintă leziuni foarte caracteristice: nodulii rabici și pe alocuri o tromboză leucocitară a vaselor înconjurate de o zonă embrionară.

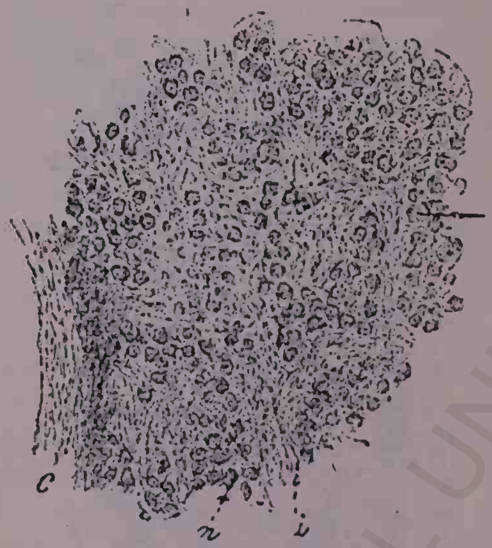


Fig. 10. — Ganglionul jugular al pneumogastricului al aceluiași cîine al cărui bulb rahidian este reprezentat în fig. 2. Mărire slabă;
c, capsulă; n, celule nervoase i; țesut interstițial. Acest ganglion are o aparență normală sau aproape normală

Un iepure, inoculat prin trepanație cu măduva cîinelui, sucombă după 18 zile. Bazîndu-ne: 1) pe această constatare; 2) pe publicația mea relativă la leziunile precoce ale turbării (Academia de Științe, 18 martie 1898); 3) pe considerațiile clinice ce ne forțează să admitem leziuni esențiale în centrii nervoși, *rezultă că examenul măduvei și bulbului se impune pentru diagnosticul rapid al turbării.* Întradevăr, leziunile bulbului și ale măduvei sînt adesea precoce, în timp ce în multe cazuri, leziunile ganglionare nu devin manifeste decît mai tîrziu.

Adaug încă, ceea ce am menționat deja într-o comunicare făcută în „Annales de l'Institut Pasteur" în 1892, că leziunile rabice ale centrilor nervoși, specifice prin origine și prin topografia lor, nu sînt specifice din punct de vedere histologic; în unele maladii infecțioase, ca în maladia cîinilor tineri, se pot întîlni în diferite puncte ale sistemului nervos, noduli și leziuni vasculare analoge. Acest fapt a fost confirmat de Marinescu (Academia de Medicină, iunie, 1898).

Eu am constatat de asemenea leziuni ganglionare analoge în urma nevritelor și traumatismelor profunde ale nervilor. Pentru a evita erorile posibile, trebuie recurs la examene mai întinse, ținînd seama de topografia particulară a leziunilor rabice.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Aceasta este mult mai caracteristică decît constatarea nodulilor sau a stării de proliferare celulară găsită în unul sau doi ganglioni spinali.

Invit deci pe medici să nu se mărginească la examenul ganglionilor pentru a pune diagnosticul rapid al turbării și să întrebuințeze

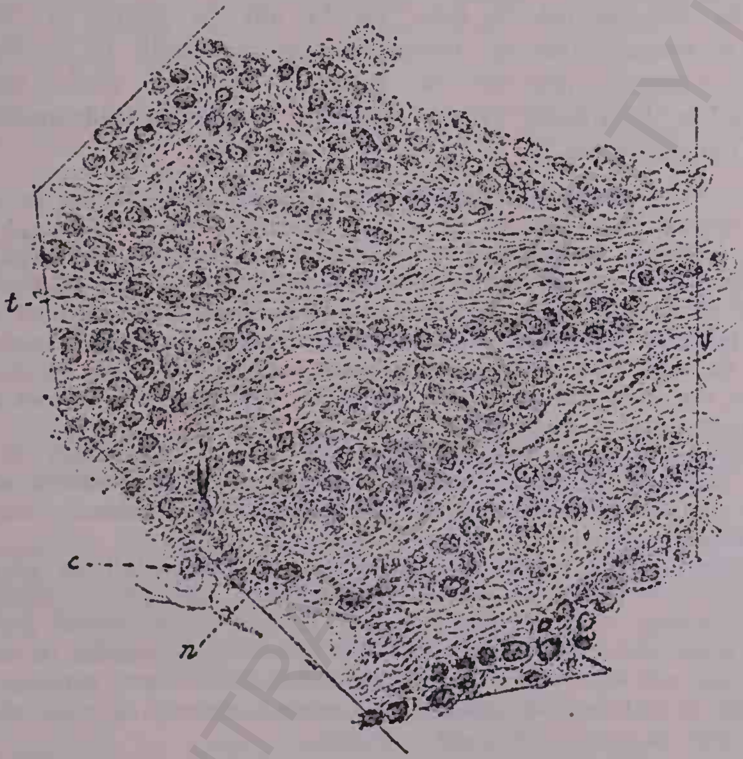


Fig. 11. — Ganglion spinal cervical al cîinelui al cărui bulb a fost desenat în fig. 2, mărire slabă.

V, vas; *t*, țesut interstițial ce conține fascicule nervoase; *c*, celula nervoasă normală; *n*, proliferare puțin pronunțată a țesutului capsular în jurul cîtorva celule nervoase, acestea din urmă devenind palide. Este suficient să se compare aceste leziuni caracteristice cu leziunile foarte pronunțate ale bulbului în același caz, pentru a aprecia necesitatea examenului acestuia din urmă în diagnosticul rapid al turbării.

totodată metoda mea veche, care constă în a examina centrii nervoși. Numai în cazul în care nici bulbul, nici măduva nici ganglionii cîinelui care a mușcat nu prezintă tromboze leucocitare sau noduli perivasculari sau pericelulari, se poate presupune cu multă probabilitate că animalul nu era turbat. Dacă însă cîinele a sucombat de moarte naturală, această constatare va permite să se excludă turbarea, cu certitudine.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

3. SEMNIFICAŢIA LEZIUNILOR GANGLIONARE

Crocq[1]) face de asemenea restricţiuni în ceea ce priveşte experienţele lui Van Gehuchten şi Nelis, Cuillé şi Vallé. El constată că dacă se compară leziunile descrise de Babeş, controlate de 100 de ori în timp de 12 ani cu acelea a lui Van Gehuchten şi Nelis, trebuie să se conchidă că neoformaţiunile perivasculare descrise de Babeş prezintă unele caractere constante de localizare şi de evoluţie, ce le acordă inevitabil o valoare considerabilă.

Crocq face examenul comparativ al pieselor provenite de la un cîine mort de turbare pe stradă. El găseşte în creier congestie, dilatare vasculară, diapedeză, infiltraţie difuză a scoarţei cu celule mai mult sau mai puţin voluminoase şi mai mult sau mai puţin rotunde. Aceste celule ajung în unele locuri în contact cu celulele cerebrale piramidale şi poligonale; ele pătrund cîteodată în corpii înşişi ai neuronilor. Unele celule nervoase sînt profund alterate; altele păstrează un aspect mai mult sau mai puţin normal; altele, în sfîrşit, fiind în cromatoliză mai mult sau mai puţin pronunţată, sînt prin aceasta mai mult sau mai puţin atrofiate şi deformate.

În bulb, fenomenele vasculare sînt încă şi mai accentuate; se găseşte congestie, diapedeză şi chiar hemoragii. Ţesutul nervos este infiltrat cu celule neoplazice ce sînt fie diseminate, fie reunite în insule compacte, formînd tuberculii rabici.

În aceste regiuni, celulele embrionare se pun în contact cu neuronii, în care pătrund chiar destul de des. Celulele nervoase sînt alterate foarte inegal, unele neprezentînd decît o hipercromatoză însoţită de o uşoară deplasare a nucleului, altele găsindu-se într-o cromatoliză difuză sau periferică cu deplasarea şi hipercromia mai mult sau mai puţin accentuată a nucleului. Celulele senzitive sînt în general mai profund alterate decît celulele motorii, cu toate că infiltraţiile predomină în partea anterioară a bulbului.

Alteraţiunile sînt identice în regiunile superioare ale măduvei. Celulele coarnelor anterioare sînt profund atinse şi adesea pe cale de distrugere, cornul stîng este mult mai alterat decît cel drept, găsindu-se aici de asemenea nodulii neoplazici ai bulbului.

Pe toată întinderea măduvei spinării, leziunile sînt aceleaşi. Se regăseşte peste tot congestia, diapedeza, hemoragiile, produsele neoplazice, cromatoliza şi distrugerea mai mult sau mai puţin profundă a celulelor nervoase.

Ganglionul pneumogastricului pezintă maximul leziunilor descrise de Van Gehuchten şi Nelis; el conţine mase de celule mai mult sau mai puţin rotunjite şi voluminoase, dispuse în mod regulat şi abia permiţînd să se recunoască organul ce se examinează. Se vede în cîteva locuri o dispoziţie concentrică a nucleilor nou-formaţi, amintind vag locul pe care îl ocupau celulele nervoase;

---

[1]) Crocq, *Les lésions anatomo-pathologiques de la rage sont-elles spécifiques?*, Journal de Neurologie, 1900, 3 iulie, anul III, nr. 13 (N.A.)

se observă în alte locuri o acumulare de celule embrionare în jurul spaţiilor nutritive. Dispoziţia maselor de neoformaţiune permite să se recunoască dubla origine a infiltraţiei, care este totodată vasculară şi capsulară. Se văd pe alocuri celule nervoase profund alterate pe cale de dispariţie etc. Ganglionii simpatici prezintă leziuni profunde. Un număr mare de celule persistă, marea majoritate este în cromatoliză difuză sau periferică, cu deplasarea nucleului. Alteraţiunile celulare nu sînt în raport direct cu invaziunea celulelor de neoformaţie. Se găsesc celule nervoase profund alterate, dar a căror capsulă este încă intactă, în timp ce altele, mai puţin atinse, prezintă deja o multiplicare manifestă a celulelor endoteliale.

În ganglionii simpatici, ca şi în ganglionii jugulari, infiltraţia este totdeauna capsulară şi vasculară. Infiltraţia endotelială pare totuşi să se producă cu mai multă intensitate în jurul capsulelor endoteliale decît în interiorul lor.

Un număr de celule nervoase sînt înlocuite de mase de neoformaţiune; ele sînt mai puţin îngrămădite ca în ganglionii jugulari. Nodulii rabici descrişi de Van Gehuchten şi Nelis sînt mai bine delimitaţi decît în ganglionii jugulari, unde faza avansată a alteraţiunii împiedică să se distingă bine distribuţia lor. Crocq sfîrşeşte expozeul său, zicînd că leziunile descrise de Babeş şi Van Gehuchten sînt remarcabile şi prezintă totodată o asemenea gravitate şi sînt atît de nete că el înţelege pentru ce aceşti autori au ajuns să considere aceste alteraţiuni ca specifice.

Crocq nu crede în specificitatea leziunilor din bulb şi din măduvă. Totuşi, lui îi pare probabil ca ele să poată exista în alte maladii, cu aceeaşi intensitate şi aceeaşi localizare.

Congestia, diapedeza, formarea nodulilor neoplazici, distrugerea celulară pe toată întinderea axului cerebrospinal, prezintă un caracter particular prin intensitatea lor.

Aceste alteraţiuni nu sînt specifice prin ele înşile, ele denotă numai o stare toxiinfecţioasă acută a centrilor nervoşi.

Cu toate că nu s-au semnalat niciodată pînă acum alteraţiuni atît de marcate în centrii nervoşi, trebuie totuşi admis că ele s-ar putea de asemenea produce sub influenţa altor afecţiuni. Crocq se întreabă apoi dacă leziunile descrise de Van Gehuchten şi Nelis sînt specifice.

El constată că nodulii rabici, care, după Van Gehuchten şi Nelis, s-ar găsi în mod primitiv în ganglioni în toate cazurile de turbare, nu se găsesc în mod constant în turbarea de stradă.

Autorul face acestor autori obiecţia pe care aceştia i-au făcut-o lui Babeş. Leziunea ganglionară nu poate fi specifică, deoarece nu se regăseşte în toate cazurile de turbare.

Crocq adaugă că leziunea ganglionară poate exista şi în alte maladii, într-un grad mai mult sau mai puţin accentuat. El ar fi găsit în ganglionii plexiformi ai unui copil mort de crup, toate celulele nervoase alterate; el abia a găsit pe alocuri cîteva celule aproape normale. Celulele nervoase prezentau o cromatoliză difuză sau periferică de diverse grade. Nucleul hipercromatic era deplasat la periferia corpului celular, care prezenta o culoare mai mult sau mai puţin închisă. Contururile celulei erau mai mult sau mai puţin neregulate, se observau depresiuni în neuronii cei mai alteraţi. Capsula pericelulară normală prezenta în unele locuri o multiplicare foarte netă a celulelor endoteliale. Capsula, în loc de a conţine o serie regulată de nuclei dispuşi în jurul celulei nervoase, conţinea un număr considerabil de nuclei endoteliali, ce formau fie un singur capuşon situat de o singură parte, fie o teacă groasă regulată.

Aceste capuşoane şi aceste teci erau constituite din mai multe rînduri concentrice de celule. Privite în ansamblul lor, aceste produse se distingeau cu uşurinţă de restul preparatului; ele formau noduli caracteristici în sînul cărora se găsea un corp celular mai mult sau mai puţin redus şi alterat.

Examinînd cu atenţie aceste preparate, se găseau toate formele de celule, începînd cu acele ce au o capsulă normală, pînă la altele ce erau înconjurate de un capuşon sau de un manşon gros, constituite din celule endoteliale. Pe măsură ce celula nervoasă diminua în volum, celulele endoteliale invadau capsula. Ele pătrundeau cîteodată de asemenea în corpul celular.

Împingînd şi mai departe cercetările sale, Crocq găseşte noduli constituiţi din mase celulare mai mult sau mai puţin neregulate şi a căror dispoziţie concentrică nu lăsa nici o îndoială asupra originii lor capsulare.

În crup ca şi în turbare, alteraţiunile celulare par a fi independente de alteraţiunile capsulare. În ambele cazuri se găsesc celule profund alterate şi a căror capsulă este atinsă, în timp ce alte celule sînt învelite de asemenea cu un capuşon gros de celule endoteliale. Crocq nu a găsit totuşi nici congestie, nici diapedeze, nici leziuni remarcabile în ganglionii simpatici.

Comparînd aceste leziuni ale ganglionilor proveniţi de la un copil mort de crup, cu acelea care se găsesc în turbarea de stradă, autorul stabileşte de la început diferenţa următoare:

În timp ce în turbare, leziunile sînt vasculare şi capsulare, în cazul crupului studiat, leziunile sînt numai capsulare. Crocq consideră ca o disociaţie a celor două leziuni, lipsa infiltraţiei şi diapedezei, tulburări cărora Van Gehuchten nu le atribuie, pe bună dreptate, decît o importanţă secundară.

Lipsa leziunilor vasculare dovedeşte că inflamaţia singură nu este suficientă pentru a produce noduli capsulari. Producerea nodulului capsular nu este deci numai [un fenomen] inflamator, ea prezintă o semnificaţie mai precisă.

Autorul termină zicînd că scopul său nu este de a refuza leziunilor ganglionare orice importanţă în simptomatologia turbării. Existenţa leziunilor ganglionare, atunci cînd leziunile axului nervos sînt puţin accentuate, dovedeşte că alteraţiunile capsulare au şi ele importanţa lor. Autorul consideră totuşi că leziunile cerebrale, bulbare şi medulare, joacă un rol mare.

Marinescu[1]) a găsit în ganglionii cerebrospinali alteraţiunile studiate în mod special de Van Gehuchten, dar el nu le atribuie aceeaşi valoare şi nu le dă aceeaşi interpretare. În general se poate spune că aceste leziuni sînt rezultatul iritaţiunii exercitate de un agent toxic sau infecţios asupra elementelor vasculare şi interstiţiale, pe de o parte, sau asupra elementelor parenchimatoase, pe de altă parte.

Virusul rabic exercită de asemenea cu certitudine o acţiune asupra celulelor nervoase. Rezultatul este foarte variabil; se găsesc toate gradele de alteraţiune, de la cea mai uşoară cromatoliză pînă la cea mai completă cromatoză.

Virusul rabic are în mod real o acţiune electivă asupra celulelor nervoase; într-adevăr, cînd se inoculează iepurii cu virus fix, se găseşte la aceste animale o acromatoză destul de pronunţată în celulele ganglionilor spinali în timp ce ea lipseşte complet în celulele vasculare interstiţiale.

Van Gehuchten susţine că leziunile celulelor nervoase sînt banale; tot atît de banale sînt leziunile găsite de el în ganglionii spinali, acestea din urmă neavînd nici măcar valoarea unei alteraţiuni infecţioase.

Marinescu a observat de asemenea noduli analogi, ori de cîte ori celula ganglionară dispărea.

Aşa cum au arătat Ladame şi Babeş, se găsesc noduli rabici în ganglionii jugulari chiar şi după secţionarea pneumogastricului.

Van Gehuchten crede greşit că poate explica toate fenomenele turbării prin leziunile ganglionilor spinali, neţinînd de loc seama de celelalte leziuni concomitente.

Dacă leziunile ganglionilor senzitivi pot explica hiperestezia, delirul, hidrofobia, este evident că fenomenele paralitice nu pot fi explicate decît prin leziunile medulare şi bulbare ce există cu siguranţă în turbarea paralitică.

Marinescu termină, zicînd că, dacă prezenţa acestor leziuni fie în bulb, fie în ganglionii spinali, constituie un fapt important pentru diagnosticul turbării, absenţa lor nu exclude cu nimic această boală.

Prezenţa acestor leziuni are o mare valoare pentru a se stabili diagnosticul; dar trebuie ţinut seama de faptul că leziuni asemănătoare se găsesc de asemenea în alte cîteva boale infecţioase sau toxice.

---

[1]) Marinescu, Comunication à l'Académie de Médecine de Paris, 1900 (N.A).

Hébrant[1]) publică rezultatul examenului ganglionilor periferici în 5 cazuri de turbare experimentală provocată prin injectarea unei emulsii preparată din bulbul unui cîine sacrificat în cursul maladiei.

Din 11 cîini turbaţi, 6 nu au prezentat decît leziuni în ganglionii plexiformi. Din 6 cîini, 3 au fost inoculaţi direct în craniu, unul în muşchii labei anterioare drepte, unul în nervul median şi un altul în nervul tibial posterior.

Acest autor conchide că leziunile ganglionare semnalate de Van Gehuchten şi Nelis în turbarea de stradă nu sînt constante.

Lipsa acestor leziuni nu exclude infecţiunea rabică.

Eu însumi, fără să contest în mod absolut valoarea leziunilor ganglionare, cum face Van Gehuchten relativ la leziunile medulare şi bulbare, sînt de părere că alteraţiunile măduvei alungite şi ale măduvei spinării sînt mai ales acelea ce corespund simptomelor ce se observă în turbare. Alteraţiunile provocate în sistemul nervos central de turbare sînt specifice, pentru că ele sînt cauzate de un virus specific şi pentru că manifestările maladiei sînt atît de particulare, că ne vedem obligaţi să admitem că leziunile histologice trebuie să intereseze totdeauna anumite părţi bine determinate ale sistemului nervos. Specificitatea lor nu rezidă deci atît în forma şi gruparea celulelor, cît în localizarea lor.

Cu această restricţie, se poate considera ca specifică îngrămădirea celulelor în jurul unor vase şi unor celule nervoase, căreia i-am dat numele de *nodul rabic*.

Prezenţa acestor leziuni în anumite regiuni la cîinii morţi de turbare de stradă a fost totdeauna pentru mine o dovadă de turbare în aproape 100 de cazuri confirmate prin inoculare la iepure. Cînd aceste leziuni au lipsit, iepurii inoculaţi prin trepanaţie nu au murit niciodată de turbare.

Tehnica. Iată cum se procedează în institutul nostru:

Se examinează mai întîi bulbii şi măduvele ce provin fie de la animale sănătoase omorîte prin asfixiere, fie de la animale ce au sucombat de alte maladii, fie, în sfîrşit, de la animale atinse de turbare. Numai după ce s-a pus diagnosticul bazat pe acest examen, ni se comunică dacă animalul este turbat sau nu.

Cîteodată noi am rămas în îndoială, dar niciodată nu am pus un diagnostic inexact.

Pentru examenul microscopic al pieselor se procedează în felul următor: felii mici de creier, de bulb, de măduvă, sînt puse într-o cantitate suficientă de formol 1 la 10 şi păstrate cîteva ore la termostat. Se fac apoi cupe la microtom, la gheață (cu acid carbonic). Cupele sînt colorate cu albastru policrom sau cu fuxină fenicată (Ziehl), se decolorează apoi cu alcool acidulat, se deshidratează cu ajutorul alcoolului sau xilolului, și se pun în balsam de Canada.

---

[1]) Hébrant, *Sur la valeur clinique des lésions des ganglions nerveux, signalées dans la rage du chien*, Annales de Médecine Vétérinaire, 1900, noiembrie, Caietul 10 (N.A.).

Pentru studiul leziunilor fine ale sistemului nervos, se întrebuințează de asemenea metoda lui Nissl, a cărei tehnică este următoarea:

1. Fixarea piesei în alcool de 96°.
2. Lipirea pieselor de plută cu ulei sau cu gumă arabică.
3. Cupe.
4. Colorarea cu albastru de metilen într-o sticlă de ceas, ținută deasupra unei flăcări de alcool (65—70°), pînă la apariția de bule fine în materia colorată.

Soluția întrebuințată este următoarea: albastru de metilen 3,75 g, săpun venețian 1,75 g, apă distilată 1000 g.

5. Spălare cu alcool timp de 1 sau 2 minute.
6. Uscarea cupelor pe lamă. Se colorează cupele cu esență de Cajeput, sugînd excesul de colorant cu sugătoarea; se pun apoi în balsam de Canada.

Dacă vroim să evităm colorarea substanței albe, în loc de a spăla cupele timp de 1 sau 2 minute, se lasă, dimpotrivă, mai multe ore, ca să se usuce.

Uscarea cupelor pe lamă trebuie făcută cu multă precauțiune; preparatele trebuie să prezinte o colorare albastră foarte palidă, care devine mai închisă prin întrebuințarea oleiului. Numai prin acest procedeu, s-au putut examina într-un mod convenabil procesele de degenerescență. Nucleii se colorează prost cu acest procedeu: pentru a-i colora bine trebuie întrebuințate hematoxilinele nucleare după fixare cu acid nitric 10% sau cu lichidul lui Flemming. Nissl a preconizat procedeul echivalenței celulelor; această metodă consistă în a ține seama de imaginea microscopică a celulelor nervoase ale unui animal sănătos, omorît în anumite condițiuni.

Orice deviație de la imaginea echivalentă trebuie să fie atribuită influențelor necunoscute ale tehnicii și nu trebuiesc de aceea luate în considerație.

Toate preparatele celulelor nervoase au echivalentele lor în preparatele provenite de la animale sănătoase; este evident că orice modificare ce nu se găsește în preparatele făcute pentru a servi de echivalent denotă o alterațiune patologică.

CAPITOLUL XIII

CORPUSCULII LUI NEGRI ȘI CELELALTE FORMAȚIUNI MICROSCOPICE PARTICULARE GĂSITE ÎN TURBARE

1. Corpusculii hialini și granulațiunile fine intracelulare ale lui Babeș. 2. Corpusculii lui Negri. Tehnica cercetării acestor corpusculi. Metoda lui Mann, soluția lui Giemsa, Ramon y Cajal-Giemsa. Metodele simple ale lui Babeș-Ștefănescu, Volpino, Bohne, Lentz etc. 3. Morfologia, apariția și distribuția corpusculilor lui Negri. 4. Natura corpusculilor, valoarea lor diagnostică. 5. Corpusculii lui Babeș și Lentz.

1. CORPUSCULII HIALINI ŞI GRANULAŢIUNILE FINE INTRACELULARE (BABEŞ)

În 1886 [1]), eu am descris în celulele nervoase ale omului şi animalelor moarte în urma turbării, nişte corpusculi hialini ce se colorau bine cu culorile de anilină. Aceşti corpusculi de un volum variabil, sînt înconjuraţi de o zonă palidă; în interiorul lor se observă adesea mici granulaţiuni. Ei se găsesc în creier, bulb şi măduvă. Eu l-am reprezentat în 1890 în atlasul nostru, *Atlas du système nerveux,* ca şi în „Annales de l'Institut Pasteur", în lucrarea mea *Asupra leziunilor rabice* [2]*)*. Este în afară de orice îndoială că aceşti corpusculi nu sînt altceva decît corpusculii descrişi mai tîrziu de Negri. Cum în acea epocă eu nu am putut să-i decelez în toate cazurile de turbare, eu nu le-am atribuit toată importanţa pe care o meritau.

Am descris şi am desenat de asemenea în al meu *Atlas d'Histologie pathologique du Système nerveux* (Hirschwald, Berlin) granulaţiuni de o fineţe extremă, cu sediul în protoplasma celulelor nervoase şi care se colorau cu metodele intensive cu ajutorul mordanţilor. Totuşi, eu nu m-am pronunţat asupra semnificaţiei lor.

În 1904, Remlinger şi Schüder, arătînd că virusul rabic poate trece prin unele filtre impermeabile pentru majoritatea microbilor, au făcut să se înţeleagă pentru ce microbii turbării nu au fost niciodată văzuţi.

Virusul poate fi situat în categoria microbilor „invizibili". Eu am repetat aceste experienţe şi am constatat că microbul poate trece prin filtrele traversate de microbi mici cu un diametru de 0,1 μ la 0,2 μ aproximativ. Virusul rabic este oprit de filtrele care nu lasă să treacă aceşti microbi. Se poate deci conchide că virusul rabic este constituit din elemente de un diametru de aproximativ 0,1—0,2 μ.

Mi s-a întîmplat într-adevăr să pot trece unii bacili extrem de fini, abia vizibili, izolaţi din apă, printr-o bugie Berkefeld impermeabilă pentru virusul rabic.

Într-o publicaţie făcută la Academia Romînă (octombrie 1904), eu am comunicat acest rezultat, ajungînd la concluzia că microbul turbării, cu toate că este foarte mic, trebuie să fie vizibil. Eu am anticipat că el este reprezentat printr-o pulbere fină, colorată foarte intens cu ajutorul mordanţilor, ce se observă în celulele degenerate.

---

[1]) Babeş, *Tanulmányok a veszettségről,* Orvosi Hetilap, 1886 (N.A.).

[2]) Babeş, Annales de l'Institut Pasteur, 1892, *Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage* (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Într-adevăr, tratînd piesele în mod foarte intensiv cu tanin și apoi cu culori bazice de anilină sau bazice fenicate, eu am observat cîteodată granulațiuni de o finețe extremă, semănînd cu o pulbere colorată, ce umpleau celulele nervoase la periferia lor, menajînd nucleul. Eu am figurat în *Atlas d'Histologie pathologique du Système nerveux* din 1898 aceste granulațiuni rotunde, fie duble, fie în lănțișoare mici, fie în formă de bastonașe mici. În comunicarea mea făcută la Academia Romînă, eu am conchis următoarele: „Faptele rezultate din încercările noastre de filtrare a virusului rabic, confirmă ceea ce noi am găsit la examenul microscopic. Se văd într-adevăr, în jurul celulelor nervoase modificate și în interiorul lor, regiuni alterate, granulațiuni mici sau bastonașe mici de 0,1—0,2 μ diametru, ce nu se colorează decît cu greutate cu unele metode de fixare. Aceste granulațiuni formează un fel de pulbere fină".

În ultimul timp, eu am examinat un număr mare de microbi și de cupe din centrii nervoși cu metoda Ramon y Cajal-Giemsa și cu aceea pe care Van Ermenghem o întrebuințează pentru colorarea cililor; prin aceste metode, microbii par mult mai mari. Eu am putut pune astfel în evidență granulațiuni particulare în celulele modificate prin turbare. Tratînd cu mare grijă, pentru a evita formarea de precipitate, cupele de măduvă rabică cu metoda Ramon y Cajal combinată cu colorația intensă Romanowsky sau Giemsa, se constată totdeauna un număr mare de granulațiuni foarte fine negre, analoge celor pe care le-am obținut. Ele sînt mai puțin aparente cînd se întrebuințează metoda lui Giemsa sau a lui Ziehl-*forte*, după un alt mordansaj prealabil.

Noi vom vedea că corpusculii lui Negri nu reprezintă forma activă a parazitului turbării și că el trebuie deci căutat în celulele nervoase ale bulbului și ale măduvei. Noi știm, în urma cercetărilor lui Schüder și lui Remlinger, că acest microb trece prin filtrele care rețin majoritatea microbilor. El este deci foarte mic, atît de mic, încît chiar și corpii centrali ai corpusculilor lui Negri nu ar putea fi niciodată priviți ca microbii intacți ai turbării; fiind încapsulați, ei sînt probabil umflați, modificați. Într-adevăr, corpii centrali se colorează după Amato și Fragella[1]) cu verdele de metil-pironină, în timp ce granulațiunile mele nu se colorează prin acest procedeu. Acești corpi centrali nu sînt poate decît corpusculi de origine nucleară sau protoplasmatică, conținînd numai virusul zis „invizibil".

---

[1]) Amato u. Fragella, *Negrische Körper* etc., Ztschr. f. Hygiène, t. 45, mai 1910.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tratînd preparatele bulbului şi ale măduvei animalelor ce au murit de turbare, prin metoda lui Romanowsky-Giemsa, se observă, cu o mărire puternică (de exemplu Hartglasapochromatische Reichert 2 milimetri şi ocularul aprocromatic 8), în citoplasma celulelor degenerate, aceleaşi granulaţiuni rotunde, înconjurate de o zonă palidă, colorate în albastru sau în verde palid, adesea în puncte duble sau în lanţuri mici.

Tratînd piesele cu argint, prin metoda Ramon y Cajal sau Levaditi şi colorînd cu Giemsa, se obţin preparate foarte demonstrative ale acestor granulaţiuni. Ele sînt în parte impregnate cu argint, formînd o pulbere neagră de o mare fineţe. Cum impregnarea nu este totdeauna de aceeaşi intensitate, pe unele preparate, granulaţiunile sînt puţin mai mari sau mai inegale. Aceste preparate sînt foarte fine, de volum aproape egal, şi înconjurate de o zonă subţire, clară. Adesea se observă lîngă granulaţiuni negre, alte granulaţiuni de acelaşi diametru, ce nu au prins argintul şi sînt colorate în albastru palid.

Dacă preparatul este bun, nu se văd decît granulaţiuni negre, de diametru egal, prost limitate şi care nu există decît exclusiv în citoplasma celulelor degenerate al căror nucleu este respectat.

Se poate astfel vedea, pe piesele provenite de la animalele omorîte la debutul manifestărilor rabice, că aceste granulaţiuni nu există în celulele sănătoase, că ele nu se găsesc de obicei în celulele ce conţin corpusculii lui Negri. Totuşi unele celule nervoase mai mici din cornul lui Ammon, din substanţa cenuşie a centrelor sau din ganglionii spinali, conţin de asemenea granulaţiuni. Acestea sînt foarte numeroase în celulele cele mai modificate, adică în celulele radiculare ale măduvei şi ale bulbului ca şi în celulele ganglionilor spinali.

La debutul leziunii, se văd puţine granulaţiuni între neurofibrilele îngroşate.

Aceste fibrile devin atît de groase, pierzînd şi colorabilitatea cu argint, că ele ocupă toată celula; ele înlocuiesc complet citoplasma. Între aceste fibrile devenite cordoane groase, omogene, colorate în galben-verzui, cu marginile sinuoase, există mici spaţii clare, care în majoritatea lor conţin în mijloc o granulaţiune neagră sau albastră.

În această fază a degenerescenţei, se vede deci un număr limitat de granulaţiuni între neurofibrilele hipertrofiate.

În acelaşi timp, nucleul devine unghiular, omogen, puţin distinct, colorat în brun-verde închis; nucleolul este umflat şi abia se distinge prin culoarea sa albăstruie.

Mai tîrziu, neurofibrilele hipertrofiate şi devenite palide dispar în acelaşi timp cu nucleolul; celula se prezintă atunci ca o masă amorfă spongioasă, gălbuie, invadată complet de o pulbere fină neagră. Fiecare granulaţiune simplă sau dublă, prezintă o zonă fină, palidă.

Prelungirile celulare participă de obicei la îngroşarea şi dispariţia neurofibrilelor.

Granulaţiunile negre diferă de bastonaşele brune, mai mari, descrise de Cajal; acestea din urmă sînt resturi de neurofibrile.

Este important să nu se confunde aceste granulaţiuni cu precipitatele de argint. Se întîmplă într-adevăr adesea, ca un preparat să fie acoperit de un precipitat negru format din granulaţiuni mai mult sau mai puţin fine.

Dar în aceste cazuri, precipitatele nu sînt niciodată limitate numai la nivelul celulelor degenerate din anumite regiuni. Niciodată granulaţiunile de precipitare nu sînt înconjurate de zone clare; niciodată nu sînt de volum atît de uniform ca în preparatele de măduvă rabică. Niciodată nu se găsesc granulaţiuni albastre lîngă precipitate; niciodată aceste precipitate nu menajează nucleul.

Singura obiecţiune la care trebuie de răspuns este aceea care presupune că aceste granulaţiuni fine, colorabile, nu sînt decît produse particulare de degenerescenţă ale citoplasmei. Dar microbii sînt în special aceia care prin Giemsa reduc argintul şi se impregnează în mod foarte omogen în negru, apărînd totodată mai mari şi mai precişi. Era dar de prevăzut că microbul turbării, dacă va prinde argintul, se va arăta mai mare şi mai precis decît prin alte metode de colorare. De asemenea, am impresia că aceste granulaţiuni negre pe care nu le-am găsit niciodată în vreo altă leziune experimentală sau patologică a centrilor sau a ganglionilor spinali (cu excepţia poliomielitei infecţioase acute, boală care se apropie din diferite puncte de vedere de turbare), pot prea bine fi proprii turbării; ele corespund ca mărime, ca distribuţie şi colorabilitate ideii pe care noi sîntem în drept să ne-o facem despre microbul turbării.

Cercetările noastre asupra acestor corpusculi au fost confirmate de J. Koch[1]) la Institutul maladiilor infecţioase din Berlin. Acest autor constată că granulaţiunile mici se colorează bine prin metoda lui Heidenhain cu hematoxilină ferică şi că prin acest procedeu, se găsesc alături de corpusculi izolaţi alţii mai mari, formînd mici grămezi în protoplasma celulară. El găseşte aceşti corpusculi în celulele coarnelor lui Ammon, ale substanţei corticale a creierului, în substanţa cenuşie a măduvei şi în vasele acestor regiuni. În ultimul timp, el găseşte aceleaşi granulaţiuni, colorîndu-le printr-o metodă specială (piesele sînt fixate în alcool sublimat, cupele colorate cu albastrul policrom a lui Unna, tratate cu acid cromic 2% şi apoi cu tanin 5%). Prin această metodă, granulaţiunile se prezintă metacromatic, ele sînt mai numeroase şi se găsesc de asemenea în afara celulelor nervoase. Czaplewski[1]) confirmă de asemenea cercetările mele şi interpretarea mea.

---

[1]) J. Koch, *Zur Aetiologie der Tollwut*, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., 1910, p. 65 şi 66 (N. A.).

2. CORPUSCULII LUI NEGRI

În luna martie 1903, Negri comunică la Societatea medico-chirurgicală din Paris că a găsit în celulele nervoase — mai ales în coarnele lui Ammon — ale animalelor sucombate de turbare, formaţiuni particulare ce nu se găsesc în alte maladii. El consideră aceste formaţiuni nişte protozoare. Aceste constatări au fost făcute mai întîi la cîinii turbaţi ; mai tîrziu, el a găsit aceşti corpusculi în celulele lui Purkinje ale unei femei moarte de turbare. Aceste date au fost confirmate de Daddi[2]), Volpino[3]), Bertarelli[4]), Celli[5]), Martinetti[6]), d'Amato[7]), Pace[8]), Luzzani[9]) etc.

Mai mulţi autori au examinat aceşti corpusculi cu diferite metode şi au descris structura lor fină ca şi pretinsul lor ciclu de dezvoltare (Volpino[10]), Schüder[11]), Maresch[12]) etc.). Alţii au examinat sistemul nervos normal şi patologic al diferitelor animale şi al omului fără a găsi aceşti corpusculi.

---

[1]) Czaplewski, Société des bactériologistes allemands, 1910 (N.A.).

[2]) Daddi, *Richerchi sulla rabbia*, Rev. critic. di clin. med., 1903, nr. 21—27 (N.A.).

[3]) Volpino, *Sulla diagnosi istologica della rabbia*, Rivista d'Igien, e di san. publ., 1903, nr. 15 (N.A.).

[4]) Bertarelli e Volpino, *Corpi de Negri*, Giorn. della Acad. di med. di Torino, Giugno, 1903 (N.A.).

[5]) Celli e Blasi, *Il virus rabbico è filtrabile*, Revista critica di clin. med. 1903, nr. 42 (N.A.).

[6]) Martinetti, *Cervelli gangli spinali di conigli, rabbice*, Giorn. della Ac. di med., Torino, 1903, nr. 6 (N.A.).

[7]) D'Amato, *I corpi di Negri*, Reforma medica, ann. XX, 1904, nr. 25 (N. A.).

[8]) Pace, *I corpi di Negri*, Atti di congr. de med. intern., Padova, 1903 (N. A.).

[9]) Luzzani, *Zur Diagnose der Tollwut*, Zeitschr. f. Hygiene und Infect., 1905, vol. 49 (N.A.).

[10]) Volpino, *Sulla strutura dei corpuscoli contenuti nell'interne dei corpi di Negri*, Rev. d'Igien. e San. publ. 1905, t. XVI (N. A.).

[11]) Schüder, *Die Negrischen Erreger der Tollwut*, Deutsche med. Woch., 1903, nr. 39 (N.A.).

[12]) Maresch, *Ueber die feinere Struktur der Negrischen Körperchen*, Wien. Klin. Woch., 1905, 25 (N.A.).

Tehnica. Negri afirmă că poate pune diagnosticul de turbare printr-un simplu examen al creierului proaspăt, fără nici o preparare. El însuşi admite totuşi că acest examen este dificil şi că trebuie un ochi foarte exercitat pentru a putea distinge corpusculii de unele elemente ale sistemului nervos şi de unele celule ale nevrogliei sau pe picăturile de mielină. Ei se pot de asemenea confunda cu diferitele formaţiuni hialine ca şi cu globulele roşii. Puţini autori au reuşit, într-adevăr să constate fără să coloreze, prezenţa acestor corpusculi. Este sigur că orice observator se poate înşela întrebuinţînd această metodă.

Negri şi alţi autori afirmă că este foarte uşor de a pune în evidenţă aceşti corpusculi prin piesele colorate. După Negri, corpusculii se colorează uşor cînd stau mai mult timp în hematoxilină sau cînd apoi sînt trataţi cu eozină sau cu safranină. Fuxina le colorează de asemenea cu uşurinţă. Alţi autori recomandă şi examenul rapid al frotiurilor colorate. Van Gieson propune să se fixeze frotiul şi să se coloreze deasupra unei flăcări pînă la emiterea de vapori, cu o soluţie *alcoolică saturată* de rosanilină violetă şi cu albastru de metilen. O altă metodă pentru punerea în evidenţă a acestor corpusculi în frotiuri, a fost descrisă de Frottingham[1]: se face pe o lamă un frotiu dintr-un corn al lui Ammon, se fixează în aer şi se tratează cu un amestec de eozină şi albastrul lui Unna, apoi cu o soluţie din albastrul lui Unna.

A. Williams[2], Williams şi Lowden[3] tratează mai întîi frotiurile cu alcool metilic sau timp de o jumătate de oră cu lichidul lui Zenker. Ei colorează cu amestecul lui Mallory (eozină-albastru de metilen) sau cu soluţia Giemsa. După aceşti autori, metoda frotiurilor ar fi preferabilă metodei cupelor, nu numai din cauza rapidităţii ei, dar şi pentru că ea permite să se vadă mai uşor structura fină a corpusculilor. Babeş-Ştefănescu[4], dimpotrivă, făcînd preparate paralele, au găsit că metoda frotiurilor este inferioară celei a cupelor.

Deseori nici nu se pot recunoaşte cu certitudine corpusculii lui Negri pe frotiuri, în timp ce aceste formaţiuni sînt adesea foarte numeroase şi foarte vizibile în cupele prelevate din aceeaşi parte a piesei. Noi am pus în evidenţă corpusculii în piesele fixate în alcool 10% timp de cîteva ore la temperatura corpului. Se taie la microtom cu gheaţă, se colorează prin metoda lui Mann timp de 30—40 de minute, întrebuinţînd formula următoare: 35 cc dintr-o soluţie apoasă 1% de eozină, amestecată cu 35 cc dintr-o soluţie 1% de albastru de metilen, adăugate la 100 cc apă distilată; după colorare se spală timp de *cîteva minute* cu apă distilată, se trece prin alcool absolut pentru deshidratare, şi, în sfîrşit, se clarifică cu xilol şi se pune în balsam. Prin acest procedeu simplu se obţin în aceeaşi zi preparate demonstrative, în care protoplasma celulară este colorată în albastru palid, nucleul în albastru închis, globulele roşii în roşu palid, corpusculii lui Negri în roşu-violet mai închis, în timp ce corpusculii interiori se colorează în albastru.

De obicei se întrebuinţează metoda Mann, metodă destul de complicată, dar care dă rezultate bune. Noi am simplificat puţin această metodă pentru ca să nu se deterioreze piesele atît de fragile.

---

[1] Frottingham, *The rapid diagnosis of Rabies*, The Journal of med. research, 14 nov., nr. 3, p. 471 (N.A.).

[2] Williams, *Negribodies*, Proc. of the New York pathol. Soc., 1905 (N.A.).

[3] Williams a. Lowden, *The etiology and diagnosis of hydrophobia*, The Journal of infect. diseases, 1906, nr. 3 (N. A.).

[4] Babeş, *Atlas des path. Hist. d. Nerwensyst.*, Berlin (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Citām încă metoda lui Bohne, cu care se obţin de asemenea preparate în mod rapid. Se fixează piesele mici în acetonă, apoi se includ în parafină la 60° timp de 60—70 de minute. Procedeul nu durează decît 2 ore şi jumătate. După ce s-a scos parafina, se colorează după metoda Mann timp de cîteva minute. Se tratează apoi cu alcool, apoi timp de 15—20 de secunde cu alcool absolut 30 cc cu 5 picături dintr-o soluţie 1% de sodă. Se spală apoi în alcool absolut şi în apă timp de 1 minut; apă acidulată 2 minute; deshidratare; xilol, balsam. Procedeul nostru ca şi cel al lui Bohne, care este mai complicat, poate fi aplicat la un material putrefiat sau conservat mult timp în glicerină.

Noi putem încă recomanda pentru examenul axului nervos procedeul lui Lentz care este o modificare a metodei lui Bohne.

Se prelevează pe o lamă un fragment din partea posterioară a cornului lui Ammon, aproape de mărimea unui bob de linte; se întinde în strat subţire după o prealabilă compresiune uşoară cu ajutorul unei alte lame, avînd grijă să nu se distrugă celulele printr-o presiune prea puternică.

Frotiurile proaspete sînt muiate timp de 1 minut într-un pahar mic ce conţine alcool metilic şi apoi spălate în alcool absolut. Apoi se pun pentru 1 minut într-o soluţie de eozină 0,5, alcool 69%, apoi se spală în apă, se moaie 1 minut în albastru Löffler (soluţie alcoolică de albastru de metilen 30% dintr-o soluţie de potasă 0,01%), se spală în apă, se usucă şi se pun în 30 cc de alcool absolut, în care s-au pus 5 picături dintr-o soluţie 1% de sodă caustică. Preparatul devine roz palid. Lama este muiată în alcool absolut acidulat (cu 1 picătură acid acetic 50%). Se spală în alcool absolut şi se examinează direct. Toate aceste metode dau rezultate bune în mîini experimentate, ele putînd eşua în urma celei mai mici greşeli.

Alţi autori recomandă diferite procedee mai puţin rapide. Astfel, eu însumi am inclus adesea micile bucăţi de creier în parafină şi le-am colorat după metoda Romanowski cu tanin-portocaliu. Altă dată am utilizat nitratul de argint (procedeul lui Ramon y Cajal), urmat de o coloraţie cu Giemsa.

Se poate spune în general că toate procedeele de fixare, ca: alcoolul, sublimatul acetic (Negri-Volpino), sublimatul, lichidul lui Zenker, acidul osmic, alcoolul, formolul, dau rezultate bune. Singure, sărurile de crom nu trebuie să fie întrebuinţate.

Pentru colorare, autorii utilizează metodele lui Mallory (eozină-albastru de metilen), a lui Heidenhain (cu hematoxilină), a lui Fosoli, a lui Apathy-Ehrlich, a lui Giemsa, a lui Volpino (carmin şi albastru de metilen), a lui Bielschofski, a lui Unna (albastru-eozină), metoda modificată a lui Nissl cu eritrozină, albastru de metilen (Held), aceea a lui Gram modificată, corpusculii fiind iodo-rezistenţi (Néri). Metoda lui Stutzer (albastrul lui Löffler, tanin 1%) nu este decît o modificare a metodei mele etc. Cu toate aceste metode se reuşeşte de obicei să se pună în evidenţă corpusculii. Totuşi este uşor de văzut că nici una din aceste metode nu este absolut sigură. Rezultatele cele mai bune şi cele mai sigure au fost obţinute în mîinile noastre cu metoda Babeş-Ştefănescu şi aceea a lui Bohne. Trebuie în special să se dispună de cupe foarte subţiri şi să se evite utilizarea acizilor în tratarea acestor cupe. Adesea colorarea dă o tentă destul de precisă fără a da o coloraţie bine distinctă a corpusculilor. Cu aceeaşi tehnică se colorează corpii lui Negri într-un mod mai mult sau mai puţin intens şi cu nuanţe foarte diferite; acelaşi lucru se petrece şi cu corpusculii interiori. Aceeaşi coloraţie arată o dată foarte numeroşi, altă dată foarte rari corpusculi.

Unii autori găsesc corpusculi aproape în toate cazurile de turbare, atît în turbarea de stradă, cît şi în turbarea de trecere. Unii îi găsesc în toate părţile centrilor nervoşi şi în *ganglioni,* în timp ce alţii nu-i găsesc totdeauna şi îi caută zadarnic în turbarea de trecere. Se pare că această diversitate de rezultate este datorită, în parte, imperfecţiunii metodei.

3. MORFOLOGIA, APARIŢIA ŞI DISTRIBUŢIA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Corpusculii lui Negri corespund de obicei exact descrierii şi desenelor acestor corpusculi hialini pe care eu le-am făcut în 1898. Ei se prezintă în protoplasma marilor celule nervoase ale măduvei sau ale creierului, ca nişte incluziuni rotunde sau ovalare înconjurate de o zonă clară şi conţinînd unul sau mai mulţi corpusculi. Volumul lor este foarte variabil şi oscilează între cîţiva microni şi diametrul unei celule mici; Negri descrie de asemenea forme triunghiulare sau piriforme de un volum de 1—27 μ şi la cîine de 4—10 μ. Micile forme ale lui Negri au 1—5 μ diametru longitudinal, cele mijlocii 10—15 μ, cele mari 22—23 μ şi cele mai mari 27 μ.

După Lentz[1]) numărul corpusculilor Negri depinde în parte de numărul de corpusculi conţinuţi în materialul de inoculare şi în parte de individualitatea animalului inoculat. Volumul lor depinde în parte de volumul corpusculilor conţinuţi în materialul inoculat şi în parte de durata maladiei. Cazurile prelungite prezintă de obicei corpusculi mai voluminoşi. Trebuie adăugat că la animalele mari, se găsesc mai curînd formele mari, la animalele mici, iepuri, de exemplu, micile forme. Formele mari se găsesc mai ales în coarnele lui Ammon. Infecţia artificială cu turbarea de stradă produce formele mari, în timp ce infecţia naturală şi virusul fix dau forme mijlocii şi mici. La om, ca şi la cîine, corpusculii au un diametru de 2—8 μ.

După Negri, aceşti corpusculi conţin totdeauna formaţiuni particulare: unele mici, rotunde, refringente, altele mai mari, ovale sau alungite ,avînd o structură fină, granuloasă. De obicei, într-un corp Negri există o singură formaţiune mai mare la centru, înconjurată la periferie de un anumit număr (20—30) de corpusculi mici. Negri a pus în evidenţă aceste formaţiuni după fixarea piesei într-o soluţie alcoolică de

---

[1]) Lentz, *Ganglienzellen Wut-und Stanpekranker Tiere,* Zeitschr. für Hygiene, 1907, t. LXII, p. 64 (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

sublimat şi cu colorarea cu hematoxilina lui Ehrlich, la temperatura de 35—45°. Cu ajutorul acestui procedeu, Negri constată că unele din aceste formaţiuni se colorează în mod uniform şi intens, în timp ce altele rămîn incolore; în interiorul lor apar granulaţiuni fine de substanţă cromatică, cîteodată sub forma unor filamente mici. Bazîndu-se pe această afinitate pentru culorile nucleare, Negri consideră aceşti corpusculi nişte nuclei şi formaţiunea întreagă un protozoar.

Eu pot recomanda pentru punerea în evidenţă a acestei structuri, întrebuinţarea taninului (metoda mea sau cea a lui Stutzer). La bou, Negri a găsit corpusculi mai mari, de o structură particulară, adică umpluţi cu o cantitate de filamente foarte fine şi puţin curbate, bine colorate cu hematoxilina ferică a lui Heidenhain; el le consideră ca un fel de spor.

Examinînd frotiuri prin metoda lui Romanowski, masa fundamentală a corpilor se prezintă cu o culoare albastră sau violet intensă; se văd, în interior, apărînd masele nucleare puternic colorate în albastru sau violet. Cu acest procedeu, Negri constată la vacă o stare mai avansată a paraziţilor; granulaţiuni mai fine, ovale sau rotunde, înconjurate fiecare de o zonă incoloră, ce umplu complet corpii lui Negri.

Volpino, colorînd prin metodele lui Laveran sau Ehrlich, constată că aceşti corpusculi sînt formaţi dintr-o substanţă omogenă şi sînt înconjuraţi de o membrană fină şi hialină. În interiorul acestei substanţe incolore există corpusculi foarte fini bazofili de forme diferite:

1. Corpusculi centrali de 3—5 μ.

2. Corpusculi periferici punctiformi. Formaţiunile interne sînt considerate de Volpino ca nişte vacuole.

Corpusculii centrali, după colorarea cu picrocarmin şi albastru de metilen bazic şi diferenţierea cu alcool picric, lasă să se vadă o substanţă gălbuie, omogenă, ce conţine elemente bazofile puternic colorate, aproape negre. Aceeaşi structură a corpusculilor a fost constatată de: Amato, Maresch, Bohne, Schiffman, Lowden, Williams etc. Aceşti din urmă autori descriu şi un corp central cromatic pe care îl interpretează ca fiind o formă de diviziune sau de înmugurire.

După cercetările mele, corpusculii lui Negri sînt în general, la cîine şi la om, de mărimea unui globul roşu sau a unui nucleu de leucocit, uneori mult mai mici, de formă ovoidă, metacromatici, eozinofili, hialini, înconjuraţi de o zonă clară produsă prin retracţia protoplasmei învecinate, conţinînd în interiorul lor un fel de vacuolă şi una sau mai multe granulaţiuni foarte fine.

Studiile noastre, făcute în parte în colaborare cu Marinescu, m-au condus la următoarele rezultate :

Aceşti corpusculi se găsesc mai ales în celulele mari ale coarnelor lui Ammon şi ale creieruşului. Noi le-am găsit totuşi în ganglionii nervoşi şi rar în măduvă şi bulb.

Într-o serie mare de piese provenite din leziunile experimentale şi patologice nerabice foarte diferite, noi nu am regăsit niciodată aceşti corpusculi. Numai într-un caz de intoxicaţie cu arsenic la cîine, eu am putut constata că unele celule ale ganglionilor spinali conţineau corpusculi analogi. Se puteau vedea de asemenea şi corpusculi rotunzi mult mai mari, ce conţineau alţi corpusculi pigmentaţi.

În turbare se găsesc rar în celulele mari ale coarnelor anterioare ale măduvei aceşti corpusculi hialini sau mase rotunde mai mari decît corpusculii Negri, rău limitate, puţin metacromatice şi care reprezintă o degenerescenţă limitată a citoplasmei.

S-au descris corpusculi analogi, dar mai mici, în cornul lui Ammon al pisicii neturbate. În turbarea cîinelui, corpusculii lui Negri lipsesc cîteodată. Ei lipsesc de asemenea sau sînt greu de pus în evidenţă în cazurile de turbare de trecere.

Eu voi insista în special asupra următoarelor fapte :

1. Prezenţa aproape exclusivă şi aproape constantă a corpusculilor lui Negri în turbarea de stradă la cîine.

2. Corpusculii mari sînt situaţi de obicei în anumite părţi de elecţie ale celulei şi în special la periferie, imediat sub nucleu şi de-a lungul prelungirii celulare inferioare.

3. De obicei celula şi mai ales nucleul celulei ce conţine corpusculii mari este aproape intactă, pe cînd celulele ce conţin un număr mare de corpusculi mici prezintă adesea leziuni.

Corpusculii mici se găsesc mai curînd într-o pătură inferioară a celulelor mai puţin mari, mai mult piriforme decît triunghiulare, cu prelungiri mai puţin lungi şi cu neurofibrile mai subţiri.

4. Corpusculii mari au o structură destul de complicată. Forma lor este de obicei eliptică, ei sînt bine limitaţi ; citoplasma retractată în jurul corpusculilor formează o vacuolă mică ale cărei limite sînt formate din citoplasma condensată. Ei posedă două capsule : o capsulă exterioară formînd cea mai mare parte din corpuscul. Această capsulă este omogenă, metacromatică (cromatică) ; ea se colorează în galben sau roz cu metoda Cajal-Giemsa ; ea se pierde într-o altă capsulă mai închisă, puţin granuloasă, ce delimitează o porţiune clară, rotundă sau ovoidă, de un diametru variabil. Această porţiune clară conţine de

obicei în centru un corpuscul mic rotund, bazofil, cu un diametru de 0,5 μ aproximativ.

Acest corpuscul se colorează cu colorile bazice ca şi nucleolul celulei, dar cu mai puţină intensitate. Lîngă acest corpuscul se găsesc de obicei în centrul corpului lui Negri şi alte granulaţiuni colorate în galben sau brun cu metoda Cajal combinată cu colorarea intensă după Romanowski-Giemsa.

În alţi corpusculi, există mai multe porţiuni clare sau vacuole conţinînd corpi centrali dispuşi adesea în rozetă sau în roată. În aceşti corpusculi, granulaţiunile bazofile (plastina) sînt mai puţin evidente. Rareori granulaţiunea centrală se prezintă ca un grăunte negru. Corpul palid din interiorul corpusculului este cîteodată excentric şi conţine cîteodată fie un alt corpuscul comprimat sub forma de semilună sau de bob de linte biconcavă, fie două granulaţiuni bazofile polare, fie o figură pătrată sau triunghiulară cu unghiurile ca noduli. În corpusculii lui Negri, care-şi au sediul la periferia celulei, se observă două prelungiri protoplasmatice, în aşa fel încît totul pare o celulă fuziformă în care corpusculul ar fi nucleul.

Cercetînd originea corpusculilor, eu am reuşit să observ mai întîi o degenerescenţă hialină metacromatică acidofilă şi o segmentare a celulelor mari.

În interiorul acestei porţiuni hialine ce se continuă fără limită precisă cu citoplasma celulară, se găseşte unul sau mai mulţi corpi palizi centrali conţinînd granulaţiuni sau figuri analoge celor pe care le-am găsit în corpusculii Negri.

Într-o perioadă mai avansată, porţiunea hialină se detaşează de citoplasmă ; ea devine eliptică, formînd un fel de sechestru în mijlocul citoplasmei. Pare într-adevăr că celula se debarasează printr-un proces de sechestraţie de masa hialină care nu este decît rezultatul necrozei unei părţi a celulei. Această necroză este probabil produsă de către corpusculii mici destul de neregulaţi ce se observă în interiorul acestei mase hialine.

S-ar putea deci interpreta corpusculii lui Negri ca fiind produsul unei apărări celulare, unei sechestraţiuni a corpusculilor specifici ce au invadat aceste celule. Aceşti corpusculi produc o iritare şi o degenerescenţă limitată a celulei ; dar celula reacţionează contra acestei invaziuni, producînd în jurul acestor corpusculi o capsulă pe socoteala protoplasmei.

În același timp, corpusculii se înconjură de o capsulă proprie. Totul avînd sediul într-o pierdere de substanță a protoplasmei, formează un mare corp Negri.

Este foarte probabil că micii corpusculi centrali bazofili sînt părți modificate ale protoplasmei sau ale nucleului conținînd parazitul invizibil sau abia vizibil al turbării.

În ciuda afirmațiilor contrarii, eu nu pot admite că leziunile rabice interesează numai cornul lui Ammon sau creierușul, sau că acești corpi ai lui Negri reprezintă înșiși microbii turbării. Leziunile rabice cele mai pronunțate se găsesc într-adevăr în bulb, în măduvă și în ganglionii spinali, regiuni care corespund simptomelor rabice. Microbul turbării trebuie să fie, fără îndoială, răspîndit în toți centrii nervoși și mai ales în substanța cenușie a bulbului și a măduvei care este foarte virulentă, cu toate că nu conține corpii lui Negri, și din care un fragment abia vizibil cu ochiul liber poate determina turbarea. Este chiar probabil ca acești corpusculi ai lui Negri să nu reprezinte sau să nu conțină microbii activi ai turbării, căci celulele ce le conțin sînt de obicei perfect sănătoase sau puțin modificate și coarnele lui Ammon prezintă o leziune mult mai puțin accentuată decît bulbul și măduva.

Interpretarea mea asupra corpusculilor Negri, bazată pe faptele și considerațiunile expuse mai sus, este următoarea:

Corpusculii lui Negri sînt foarte probabil rezultatul unei încapsulări și unei sechestrări a microbului turbării de către celulele ce luptă împotriva acțiunii acestui microb. Această opinie este contrară celei a autorilor. După cercetările mele, nici în creieruș, nici în coarnele lui Ammon nu trebuie căutate cauzele principalelor simptome ale turbării; dimpotrivă, aceste regiuni și unele din celulele lor, fiind foarte rezistente, produc o capsulă în jurul microbului și determină astfel ansamblul să devină vizibil.

Chiar acest proces a fost descris de Mecinikov în tuberculoză, unde bacilul se găsește încapsulat în celulele foarte rezistente. Lentz ajunge de asemenea la concluzii analoge și consideră corpii lui Negri ca rezultaul unei reacțiuni celulare.

5. Rezistența celulelor nu este absolută. Am impresia că și în cornul lui Ammon există celule mai accesibile virusului rabic. În aceste celule, paraziții se conservă deci în număr mai mare. Celula produce o capsulă mult mai mică, în așa fel încît în ea se găsesc corpusculi mici ce depășesc abia mărimea granulațiunilor din citoplasmă; ele se disting totuși prin metacromazia lor. Acești corpusculi, de un diametru mai mic de $1\ \mu$ sînt mai curînd rotunzi, puțin colorați,

conţinînd un corp mic clar, dar neprezentînd totdeauna în interiorul lor granulaţiuni bazofile.

Citoplasma celulei, cu toate că formează o zonă mică, clară, in jurul corpusculului, nu produce o sechestraţie manifestă a acestor corpusculi. Nucleul celulei însuşi prezintă unele semne de degenerescenţă. Totuşi, de obicei, nu se poate vorbi de o adevărată degenerescenţă a acestor celule. Nici vasele şi nici ţesutul înconjurător nu prezintă leziuni inflamatorii caracteristice turbării.

Este deci probabil că anumite celule ale acestei regiuni sînt invadate în mod mai eficace de către parazitul turbării ; totuşi, parazitul sau toxina lui nu pot produce, în afară de o acţiune locală, această degenerescenţă a celulei nervoase ce se întîlneşte în măduvă şi care începe chiar înainte de apariţia simptomelor rabice (Académie des Sciences, 1892, *Lésions précoces de la rage*). Este neîndoielnic că acţiunea microbului asupra celulei nervoase este aceea care, producînd degenerescenţa ei, provoacă şi acumularea caracteristică a celulelor embrionare.

Toxina rabică se dezvoltă fără îndoială după invadarea celulei nervoase de către microb. Acesta invadează un număr mare de celule nervoase ce-i opun o rezistenţă variabilă. Celulele cele mai sensibile sînt fără îndoială celulele radiculare ale măduvei şi ale bulbului; rezistenţa lor este aproape nulă şi trebuie să ne aşteptăm la o multiplicare remarcabilă a microbului cu o secreţiune intensă a toxinei sale, mai ales în aceste regiuni şi în jurul acestor celule.

Faptul că virusul fix nu produce nici corpusculi Negri mari, nici noduli rabici, se explică uşor prin caracterul toxinei modificate, care probabil nu mai conţine substanţe chimiotactice pozitive ; ea de-abia produce această iritare particulară a celulelor cornului lui Ammon, iritaţie care determină degenerescenţa hialină şi încapsularea parazitului.

6. Diferiţi autori nu sînt de acord asupra momentului apariţiei corpusculilor lui Negri.

Negri, inoculînd iepuri în globul ocular cu virusul de stradă ce producea moartea în 18—19 zile, a constatat corpusculii spre a 15-a zi în acelaşi timp cu primele simptome ale turbării. În această fază, corpusculii sînt rari şi mici. Acelaşi fapt a fost constatat şi la cîine, la care primii corpusculi mici apăreau în coarnele lui Ammon, o dată cu primele simptome ale maladiei.

Bertarelli stabileşte aceeaşi regulă constatînd în plus că, cornul lui Ammon este deja virulent 4 zile înaintea primelor manifestări ale boalei, atunci cînd creierul nu conține încă corpusculii lui Negri.

Williams și Lowden, pretinzînd că au găsit corpusculii deja în a 7-a zi după inocularea virusului de stradă și în a 4-a zi după inocularea virusului fix, probabil că s-au înșelat; într-adevăr, cercetările mele în colaborare cu Ștefănescu asupra unui material abundent, arată că apariția corpusculilor precede puțin simptomele, sau coincide cu primele simptome rabice. Aceste cercetări sînt importante din punct de vedere comparativ.

Cu Ștefănescu împreună, am inoculat prin trepanație virusul de stradă la 6 cîini; unul din cîini servind ca martor a fost inoculat două zile înainte de ceilalți. Din ziua a 7-a după inoculare, se sacrifica în fiecare zi un cîine; cîinele martor a prezentat primele simptome de turbare, 11 zile după trepanație; totuși, cîinii omorîți în a 11-a zi nu au manifestat încă nici un simptom de turbare.

Cîinii sacrificați în a 7-a zi aveau leziuni destul de mari; eu le-am descris ca modificări precoce ale turbării. Planșeul celui de-al 4-lea ventricul, nucleii cenușii, prezentau o cantitate mare de elemente embrionare de două forme diferite: celule mari cu nucleu veziculos, cu protoplasmă stelată și celelalte, celule mici, analoge limfocitelor. Primele dintre aceste celule sînt numeroase mai ales în jurul anumitor celule nervoase. Structura cornului lui Ammon este absolut normală. ea nu conține corpusculi Negri. Bulbul și cornul lui Ammon sînt infecțioși și dau turbarea în 11 și 14 zile. Al doilea cîine sacrificat în ziua a 8-a prezenta alături de această infiltrație embrionară și o hiperemie a bulbului. Nu exista nici un corpuscul Negri în cornul lui Ammon. Virulență a bulbului și a cornului lui Ammon. Cel de-al 3-lea cîine a fost găsit mort a 9-a zi fără simptome rabice. Totuși bulbul conținea o mare cantitate de elemente embrionare în jurul vaselor și a celulelor nervoase. Se văd degenerescențe (cromatoliză), foarte puțini corpusculi Negri în coarnele lui Ammon; absența corpusculilor în creieruș și în alte părți ale creierului. Cîinii sacrificați în ziua a 10-a (cu cloroform) nu prezentau nici un simptom rabic. Infiltrație embrionară difuză a substanței cenușii a bulbului, noduli rabici, hiperemie, hemoragie mică; în cornul lui Ammon, aproape de fimbrie, o oarecare cantitate de corpusculi Negri mici. Absența corpusculilor în restul cornului, în creieruș și în scoarța creierului.

Cîinii sacrificați în ziua a 11-a: leziuni pronunțate, noduli rabici, degenerescență celulară în bulb, cîțiva corpusculi Negri în cornul lui Ammon; cîţiva corpusculi foarte mici în celulele lui Purkinje. Aceeaşi experienţă, repetată, a dat aceleaşi rezultate: leziunile bulbului şi nodulii rabici apar totdeauna 2—3 zile înaintea corpusculilor Negri, aceştia făcîndu-şi apariţia mai întîi în cornul lui Ammon.

În această din urmă experienţă, s-au examinat şi ganglionii spinali şi pneumogastrici, ai căror leziuni sînt ulterioare celor din bulb şi din partea superioară a măduvei şi care coincid aproape cu apariţia corpusculilor lui Negri.

Rezultă din experienţele mele că prima leziune rabică este aceea pe care am descris-o în bulb şi în măduvă; ea coincide cu începutul virulenţei sistemului nervos. Două pînă la trei zile mai tîrziu apar corpusculii lui Negri, ca şi leziunile pronunţate în ganglionii spinali. Noi vom vedea că virusul rabic se propagă mai ales în centrul nervos, mergînd de-a lungul limfaticelor nervilor. El este probabil conţinut în elementele endoteliale, irită mai întîi peretele vascular şi se îndreaptă apoi spre celulele nervoase.

O degenerescenţă şi o inflamaţie (noduli perivasculari şi pericelulari) se produc în anumite regiuni ale creierului şi ale măduvei, mai întîi în celulele cele mai sensibile faţă de virus; acest ţesut degenerat serveşte ca mediu de cultură, virusului. Mai tîrziu, în celulele nervoase mai rezistente, apar corpusculii lui Negri.

4. DISTRIBUŢIA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Înainte de a aborda această chestiune, trebuie să insistăm asupra faptului că nu este totdeauna uşor să recunoşti corpusculii lui Negri. Noi am văzut, într-adevăr, că în turbare, ca şi în diferite maladii nervoase, celulele nervoase conţin corpusculi foarte diferiţi, proveniţi din nucleu, din nucleoli, din citoplasmă, centrozomi, sau chiar veniţi din afară. În timp ce corpii lui Negri mari sînt uşor de recunoscut, nu este tot aşa pentru formele mai mici sau pentru formele atipice. Astfel, eu am descris şi am desenat o serie întreagă de granulaţiuni hialine, de volum foarte diferit, ce se găsesc în unele celule nervoase. Ar fi uşor de a face o serie care să ducă de la aceste mici granulaţiuni la mici corpusculi ai lui Negri. Mai mult, eu am găsit cu Marinescu, în turbare, în unele intoxicaţiuni, corpusculi simpli sau complicaţi, hialini, metacromatici, conţinînd cîteodată mici corpusculi pigmentaţi sau bazofili, reprezentînd în parte o degenerescenţă limitată a protoplasmei celulare. Trebuie să desconsiderăm toate aceste formaţiuni şi mai ales să nu confundăm granulațiunile metacromatice ale centrozomilor sau ale citoplasmei cu corpusculii lui Negri. Noi ne vom pronunța deci cu o oarecare rezervă asupra prezenței corpusculilor lui Negri în turbarea de trecere. Noi înșine am găsit, în cazurile de turbare, în majoritatea celulelor nervoase degenerate, granulațiuni particulare; numai că aceste granulațiuni, descrise mult înaintea comunicării lui Negri, nu au nimic comun cu acești corpusculi. Noi am văzut că ele sînt extrem de mici; distribuția lor, structura, reacția lor, sînt complet diferite și am văzut mai sus care sînt, după lucrările mele, raporturile lor cu corpusculii lui Negri. Credem deci că autorii care nu au găsit corpusculii Negri în majoritatea cazurilor de turbare au avut dreptate. Micile granulațiuni ce se găsesc nu sînt corpii lui Negri.

Corpii lui Negri propriu-ziși apar la început în celulele piramidale ale cornului lui Ammon, la punctul lor de confluență cu fimbria (Bohne). Acolo se găsesc corpusculi în aproape toate cazurile de turbare de stradă, la toate animalele. Au fost găsite la: cîine, pisică, animale cu coarne, iepure, cobai, șobolani, șoareci, gîște etc. Trebuie totuși insistat asupra faptului că în unele cazuri de turbare, mai ales la om, corpusculii lui Negri lipsesc. Se poate afirma că exceptînd cornul lui Ammon, celelalte părți ale sistemului nervos conțin rareori corpusculi Negri.

Există cazuri, destul de rare de altfel, în care sistemul nervos este invadat cu acești corpusculi fără a se putea explica acest număr mare. Ei se găsesc destul de des în celulele lui Purkinje și în cele din scoarța cerebrală, mult mai rar în nucleii protuberanței, bulbului, mai des în ganglionii spinali și în ganglionii lui Gasser. Ei sînt încă și mai rari în substanța cenușie a măduvei. Această distribuție a corpusculilor se găsește mai ales după inocularea intracraniană a virusului de stradă. Negri l-a găsit în ganglionii lombari și în măduvă după inocularea virusului de stradă în sciatic. Experiențele mele nu au putut confirma această regulă; eu am găsit, ca și Bertarelli și alți autori (în turbarea naturală după mușcătură, ca și după inocularea în sciatic), corpusculii lui Negri aproape exclusiv în cornul lui Ammon.

Noi am văzut că este greu să se precizeze momentul apariției corpusculilor lui Negri în turbarea de trecere.

S-a reușit să se găsească granulațiuni extrem de mici în celulele degenerate. Se poate adăuga că aceste granulațiuni nu au de obicei tendința să devină corpusculi Negri. Bongiovanni, atenuînd virusul fix prin acţiunea radiumului, nu a putut observa corpusculii lui Negri în turbarea prelungită prin acest procedeu. Schiffman, tratînd prin treceri virusul de stradă, a putut observa corpusculii lui Negri dispărînd puţin cîte puţin din cornul lui Ammon, fiind înlocuiţi treptat cu corpusculi simpli şi, în sfîrşit, cu granulaţiuni punctiforme. Această experienţă confirmă mai curînd ipoteza mea.

E. Ştefănescu, din institutul de la Bucureşti, a reuşit să găsească într-un caz corpusculi analogi celor ai lui Negri, în celulele glandulare ale parotidei; eu am găsit corpi analogi, cu toate că mai puţin caracteristici, în lumenul anumitor glande salivare rabice.

Daddi, Bertarelli, Volpino şi Luzzoni au căutat corpusculii în glandele salivare, dar fără să poată pînă acum să-i pună în evidenţă; este adevărat că aceste cercetări sînt încă puţin numeroase.

Absenţa corpusculilor lui Negri în glandele salivare (organe recunoscute virulente în majoritatea cazurilor) pune la îndoială rolul patogenic al acestor corpusculi.

Tehnica utilizată a fost următoarea: piesele destinate examenului microscopic au fost fixate în formol şi tăiate la microtomul cu congelare; *se pot face astfel foarte rapid cupe destul de fine, chiar în sistemul nervos.* Se colorează preparatele cu soluţia Mann (35 cc de soluţie centezimală de eozină şi de albastru de metilen în apă, în aşa fel, ca amestecul să ajungă la 100 cc). Noi am modificat procedura autorului, puţin prea complicată pentru piese, care nefiind fixate pe lame, nu pot rezista diferitelor manipulaţiuni. După o colorare de 20 pînă la 30 de minute, se spală cu apă, se deshidratează cu alcool absolut, se clarifică cu xilol şi se pune balsam de Canada. Corpusculii se colorează în roşu-violet, ceea ce permite să se deosebească uşor de protoplasma celulară ce se colorează în albastru.

Cazul observat se referă la un cîine pus sub observaţie la institut şi care a murit după puţine zile, cu simptome clasice de turbare furioasă. D-şoara Ştefănescu, examinînd porţiuni ale cornului lui Ammon, ale scoarţei cerebrale, ale creieruşului, bulbului, măduvei spinării şi glandei parotide, a obţinut rezultatele următoare:

În cornul lui Ammon, corpusculii lui Negri erau destul de numeroşi, izolaţi sau grupaţi în corpul şi în prelungirile celulelor piramidale. În celulele lui Purkinje şi celulele scoarţei cerebrale, nu se găseau decît foarte rari corpusculi; în bulb şi măduvă examenul era negativ.

Glanda parotidă puţin hiperemiată prezenta în jurul canalelor secretorii uşoare infiltraţiuni embrionare; celulele glandulare, de aparenţă normală, conţineau pe alocuri corpusculi complet analogi; volumul lor era acela al corpusculilor mijlocii de 4—6 μ diametru;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

partea periferică puţin granulată era metacromatică; în centrul lor se găsea o vacuolă mică ce conţinea grăunţe bazofile, palide. Aceşti corpusculi erau înconjuraţi de o zonă mică, clară; ei conţineau un corpuscul central şi 2 sau 3 corpusculi situaţi în protoplasma lor granuloasă.

Eu însumi, verificînd prezenţa acestor corpusculi, am găsit de asemenea, pe alocuri în lumenul glandei, corpi asemănători, metacromatici, mai curînd omogeni, alungiţi sau rotunzi, de 1—25 μ diametru, conţinînd pe alocuri mici vacuole, dar mai palide şi de un volum variabil; era vorba poate de eliminarea corpusculilor prin glanda salivară. În alte cazuri, provenite de la cîine şi lup turbaţi, eu am găsit corpusculi Negri în sistemul nervos, dar nu am putut să-i descopăr în glanda parotidă.

Rezultă deci din cercetările noastre că se pot găsi corpusculi analogi celor lui Negri excepţional în glanda parotidă a animalelor turbate. Noi am găsit aceşti corpusculi în afara centrilor, în celulele ganglionilor spinali simpatici şi ai lui Gasser, în ganglionul nervos aflat în parotidă. Marinescu şi eu însumi i-am găsit în ganglionii nervoşi ai substanţei medulare a capsulelor suprarenale.

5. NATURA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Negri a considerat de la început aceşti corpusculi [drept] nişte protozoare. Eu însumi, care am văzut aceşti corpusculi înaintea lui Negri în regiuni în care aceşti corpusculi sînt mai rari, nu m-am pronunţat asupra semnificaţiei lor. Volpino presupune că numai corpul central reprezintă parazitul, pe cînd partea periferică reprezintă un produs de reacţiune a celulei. Eu am demonstrat că aceşti corpusculi se dezvoltă pe socoteala micilor granulaţiuni care se înconjoară de protoplasma degenerată a celulei.

Frosch¹) rezumă faptele care pledează pentru rolul parazitar al corpilor lui Negri: a) prezenţa lor exclusiv în turbare; b) apariţia lor constantă (în 98—99% din cazuri) în infecţia naturală sau artificială; c) localizarea în sistemul nervos central; d) structura lor particulară; e) celulele ce-l conţin sînt în stare bună; aceste formaţiuni nu pot fi deci un rezultat al degenerescenţei; ei sînt absenţi în celulele degenerate; f) forma lor care s-a adaptat la ambianţă, ceea

---

¹) Frosch, in Kolle şi Wassermann, *Microorganismen*, 1907 (N.A.).

ce pledează în favoarea creşterii lor în celulă; g) unele cercetări experimentale ce privesc raportul lor cu virusul rabic.

Împotriva naturii parazitare a corpusculilor lui Negri, Frosch invocă faptele următoare:

a) absenţa corpusculilor în substanţa virulentă a glandelor salivare, în salivă, nervi, raritatea lor în măduvă; b) chiar în sediul lor principal, ei lipsesc în perioada de incubaţie în momentul în care organul este deja infectat; c) virusul rabic trece prin filtre prin care nu ar putea trece nici cele mai mici forme de corpusculi; d) transmisibilitatea turbării prin emulsii centrifugate sau foarte diluate.

1) Enumerarea făcută în favoarea rolului parazitar al corpusculilor lui Negri este evident incompletă. Mai întîi nu se poate afirma că aceşti corpusculi există exclusiv în turbare, căci Babeş şi Marinescu au găsit corpusculi mari analogi în unele intoxicaţii cu arsenic. În ceea ce priveşte corpusculii mici, Luzzani[1]) găseşte la pisica neturbată corpusculi ce nu s-ar putea distinge de corpii lui Negri; eu am arătat în diferite leziuni nervoase corpusculi mici asemănători corpusculilor mici ai lui Negri, în celulele nervoase din diverse regiuni[2]).

2) În experienţele noastre, corpusculii lui Negri nu au fost găsiţi în 98% din cazuri.

Este adevărat că dacă se consideră orice fel de granulaţiuni ale protoplasmei celulare, corpusculi Negri, se ajunge la cifre ridicate. Numai în aceste cazuri se constată prezenţa lor regulată în turbarea de trecere.

Eu cred, înainte de toate, că formaţiunile cele mai mici nu merită numele de corpusculii lui Negri şi că o parte din micile granulaţiuni protoplasmatice nu sînt caracteristice turbării.

3) Localizarea lor în anumite regiuni ale sistemului nervos dovedeşte existenţa în celulele nervoase a unor formaţiuni particulare; aceste formaţiuni ar putea fi doar rezultatul unei degenerescenţe limitate, produsă de anumite elemente iritante. Eu am atras atenţia, împreună cu Marinescu, asupra centrozomilor celulelor nervoase descrişi de Nelis, ce prezentau o structură aproape analogă corpusculilor lui Negri. Unele modificări ale acestor formaţiuni poate că puteau da naştere corpusculilor lui Negri.

4) Structura corpusculilor nu este deci propriu-zis tipică. Orice element iritant în protoplasma celulei ar putea determina formarea

---

[1]) Luzzani, *Zur Diagnostik der Tollwut*, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, vol. 49 (N.A.).

[2]) Babeş, *Atlas des path. Hist. d. Nerwensyst.*, Berlin (N. A.).

unui fel de capsule, produsă de plasma învecinată, degenerată. Centrozomii ar putea astfel fi modificaţi. Structura internă a corpusculilor este de altfel atît de variată, că nu li s-ar putea atribui un caracter tipic.

5) Consideraţiunile lui Frosch pledează mai curînd contra naturii lor parazitare, căci ar fi natural ca parazitul turbării să producă degenerescenţa celulelor; într-adevăr, celulele în care ar trebui să se localizeze cauzele simptomelor rabice sînt degenerate, fără a conţine corpusculii lui Negri. Ar fi, dimpotrivă, paradoxal de a explica turbarea prin paraziţi care-şi au sediul în celulele în stare bună.

6) Forma de corpusculi nu demonstrează creşterea lor; ea dovedeşte doar că partea degenerată a celulei care formează periferia corpusculilor, devenind hialină sau hidrofilă, ocupă un volum puţin mai mare decît protoplasma sănătoasă.

7) Experienţele făcute de Daddi[1]), d'Amato[2]), Bertarelli[3]), di Vestea[4]), nu sînt mai convingătoare; Daddi şi Bertarelli găsesc că corpusculii lui Negri sînt adesea conservaţi în substanţă nervoasă putrefiată şi uscată, care nu mai produce turbare.

Frosch observă, pe bună dreptate, că aceste fapte pledează mai curînd împotriva importanţei acestor corpusculi.

Di Vestea vrea să explice virulenţa slabă a virusului filtrat, presupunînd că el nu conţine decît paraziţi foarte mici şi deci atenuaţi. Acest raţionament este slab, căci tocmai corpusculii foarte fini sînt aceia care produc probabil degenerescenţa cea mai pronunţată a celulelor nervoase. Mai mult, trebuie presupus că nu conţinutul celulelor este acela care trece prin filtru în mai mare cantitate; lichidul filtrat conţine deci foarte puţini paraziţi şi virulenţa sa slabă depinde probabil de acest fapt.

Experienţele lui Amato sînt tot atît de puţin convingătoare. El plasează un fragment din cornul lui Ammon al iepurelui turbat pe substanţa cerebrală a unui alt iepure.

Corpusculii lui Negri dispar puţin cîte puţin şi substanţa cerebrală a celui de-al 2-lea iepure devine virulentă fără a prezenta corpusculii lui Negri. Credem că această experienţă arată că nu corpusculii lui Negri produc turbarea, ci paraziţii imperceptibili al căror raport cu corpusculii lui Negri nu este dovedit prin această experienţă.

---

[1]) Daddi, *Sull'etiologica dell'idrofobia,* Riv. crit. di clin. med., 1903, nr. 12 (N.A.).

[2]) D'Amato, *I corpi di Negri,* Rif. med., 1904, nr. 23 (N.A.).

[3]) Bertarelli, *Modificazioni dei corpi di Negri,* Riv. d'Igien. e san. publ., 1902 (N.A).

[4]) Di Vestea, *Filtrati rabici,* Ann. d'Ig. esperim., 1905, t. 14, p. 3 (N.A.).

Descoperirea corpusculilor analogi celor lui Negri în glanda salivară şi salivă ar putea fi interpretată în favoarea parazitismului acestor corpusculi, dar, din nenorocire, în glandele salivare corpusculii sînt foarte rari şi nu se prezintă sub un aspect destul de caracteristic pentru a-i putea identifica complet cu cei din creier. Se găsesc de altfel corpusculi hialini şi în glandă şi salivă nerabică. Nu se poate deci, pînă la alte cercetări, să se atribuie o mare importanţă rarelor cazuri în care aceşti corpusculi au fost găsiţi în celulele glandulare şi salivă.

Raportul între corpii lui Negri şi granulaţiile fine intracelulare. Faptul care pledează mai ales împotriva rolului esenţial al corpusculilor este acela că ei nu există sau că sînt foarte rari în părţile cele mai modificate ale centrilor nervoşi.

Regiunile care conţin corpii lui Negri nu corespund, după cercetările lui Nitsch, cu părţile cele mai virulente.

Filtrabilitatea virusului este de asemenea incompatibilă cu ipoteza parazitară a corpusculilor lui Negri. Corpusculii invizibili care trec prin filtre nu sînt cu certitudine corpusculii lui Negri şi nici nu este măcar dovedit că aceşti corpusculi invizibili sînt în raport cu cei ai lui Negri.

Comparînd deci granulaţiile pe care le-am descris cu corpusculii lui Negri, se pare că există o mai mare probabilitate ca primele formaţiuni să fie paraziţii turbării.

Granulaţiunile există totdeauna de la începutul virulenţei în porţiunile cele mai bolnave ale sistemului nervos şi în special în bulb, măduvă, ganglioni spinali. Ele se găsesc în cantitate mare în celulele bulbului şi ale măduvei, care sînt modificate în mod caracteristic; volumul lor este perfect compatibil cu filtrarea. Ele sînt în raport esenţial cu hipertrofia caracteristică a neurofibrilelor. Natura lor parazitară este de altfel încă îndoielnică, ca şi aceea a corpusculilor lui Negri, dar ele se comportă faţă de reactivi ca unele protozoare, colorîndu-se după metoda lui Ramon y Cajal, aceea a lui Giemsa şi cu ajutorul mordanţilor. Eu sînt dispus să admit un oarecare raport între aceşti corpusculi şi cei ai lui Negri. Unele granulaţiuni fine din interiorul corpusculilor lui Negri au într-adevăr aceeaşi reacţie ca şi granulaţiunile pe care le-am descris eu. Se poate rezuma astfel, ceea ce priveşte aceste două feluri de corpusculi:

Este probabil că anumite granulaţiuni foarte mici (0,1—0,2 μ), ce se găsesc exclusiv în interiorul citoplasmei celulelor degenerate din turbare, să reprezinte parazitul acestei boale în stare de activitate. Dimpotrivă, corpusculii lui Negri nu au caracterul unui agent activ al turbării.

Granulaţiunile mici, ca şi alţi microbi de volum foarte mic, se colorează în negru sau în albastru cu Cajal-Giemsa. Ele sînt în raport intim cu degenerescenţa fibrilelor nervoase, în părţile cele mai atinse ale sistemului nervos şi în localizările simptomelor turbării. Corpusculii lui Negri sînt situaţi dimpotrivă în celule foarte puţin modificate, în regiuni care nu sînt în raport intim cu simptomele rabice.

Aceşti corpusculi sînt deci probabil forme încapsulate ce conţin microbul în stare de involuţie sau de transformare. Se poate considera formarea acestor corpusculi ca rezultatul unei reacţiuni puternice locale a celulei sub influenţa iritaţiei produse de invazia parazitului şi degenerescenţei limitate a celulei.

Reacţia celulei se manifestă prin sechestrarea segmentului degenerat ca si a micilor granulaţiuni pe care el le conţine. În acest fel, partea degenerată formează o capsulă groasă, care înconjură granulaţiuni mici. Acestea nu sînt paraziţii izolaţi ai turbării, ci sînt probabil părţi ale celulei (substanţe nucleare), care conţin paraziţii invizibili. Această reacţiune este deci manifestarea unei mari rezistenţe a celulei împotriva parazitului.

Aceste celule nu sînt distruse de către virus, ci, sînt, dimpotrivă, elemente refractare capabile să încapsuleze şi să sechestreze parazitul. Aceste celule normale şi refractare nu sînt punctul de plecare al leziunilor rabice şi corpusculii lui Negri nu pot fi paraziţii activi ai turbării.

Discuţiuni recente asupra rolului corpusculilor lui Negri în turbare. Trebuie să ne întrebăm dacă granulaţiunile mici sau corpusculii lui Negri sînt protozoare şi în acest caz cărei specii îi aparţin [1]). Negri afirmă într-adevăr, că este vorba de protozoare cărora le dă numele, după Calkins, de *Neuroryctor hydrophobial,* dar fără a aduce dovezi nici pentru afirmaţia sa, nici pentru realitatea ciclului de dezvoltare pe care-l presupune la aceşti corpusculi. În orice caz, nu se poate conchide cu Negri că aceşti corpusculi, după anumite tratări sînt compuşi din grăunţe rotunde conţinînd pe alocuri corpusculi de cromatină, căci se observă adesea o fragmentare în grăunțe rotunde a diferitelor substanțe hialine cu reacție diferită. Noi sîntem deci în drept să păstrăm încă o oarecare rezervă chiar în privința ultimelor publicațiuni ale lui Negri.

---

[1]) Negri, *Morphologie in Entwicklungscyclus des Parasiten der Tollwut, Neuroryctor Hydrophobial Calkins,* Zeitschr. f. Hyg., 1909, t. 63, p. 421 (N.A.).

Williams și Lowden afirmă că ciclul de dezvoltare ar fi analog acelui al Guidosporidiilor. Cea mai mare parte din autori nu se pronunță în această privință. Prowazek, bazîndu-se pe cercetările mele, clasează parazitul turbării printre Clamidozoare. Într-adevăr, formațiunile pe care le-am descris în celulele nervoase degenerate au caracterele acestor paraziți. Ele sînt foarte mici, intracelulare se colorează cu Giemsa și după tratarea cu mordanți. În sfîrșit, ele sînt înconjurate de capsule într-o anumită fază a dezvoltării lor.

Autorii care neagă natura parazitară a corpusculilor presupun că este vorba de formațiuni analoge celor care se găsesc în variolă, vaccină, *Molluscum contagiosum,* febra aftoasă, carcinom etc. S-ar putea, după ei, să se explice toate aceste formațiuni printr-o degenerescență limitată a celulei sau prin modificarea elementelor care au invadat protoplasma celulară. Astfel unele leucocite de exemplu, ar degenera într-un fel cu totul particular în interiorul acestor celule. Nu este imposibil ca corpusculii să fie granulațiuni iritante, totuși neparazitare, venite din afară, care s-ar înconjura de o zonă hialină metacromatică.

S-ar putea să ne gîndim, astfel cum am făcut-o noi, la o modificare a centrozomilor, care iau aspectul corpusculilor hialini cu granulațiuni centrale. Nu se poate, în sfîrșit, exclude ipoteza formațiunilor nucleare puse în evidență de microb sau de toxinele turbării.

Cercetările mele, cele ale lui Apolant și Emden, ca și cele ale altor autori, arată că corpusculii vaccinei pot fi priviți ca niște particule nucleolare emigrate în protoplasmă sub influența virusului vaccinal și care dau loc la modificări protoplasmatice. Asemenea formațiuni nu sînt rare în celulele vegetale.

În celulele nervoase, am descris împreună cu Marinescu o serie de granulațiuni de origine nucleolară sau protoplasmatică, în parte metacromatice. Toți acești corpusculi nu pot fi totuși identificați cu corpusculii lui Negri.

Granulațiunile de origine nucleară nu intră în protoplasmă fără ca nucleul să nu prezinte o leziune pronunțată. Această leziune lipsește de obicei în celula care conține corpusculii lui Negri.

Este mai puţin uşor să se excludă ipoteza formaţiunilor protoplasmatice. Eu am dovedit că o degenerescenţă limitată a protoplasmei joacă un rol mare în formarea corpilor lui Negri, şi se poate ca granulaţiunile centrale, care determină această degenerescenţă, să nu conţină parazitul turbării.

Aceasta este cel puţin ipoteza lui Marie şi a lui Lentz. Fără a putea să exclud această posibilitate, cred că ar fi în drept să nu se admită părerea acestor autori, că corpusculii lui Negri nu pot conţine parazitul turbării. Într-adevăr, aceşti autori nu aduc nici o dovadă care să sprijine negaţia lor. Dimpotrivă, după cum nu este îndoielnic că parazitul există în unele celule nervoase şi după cum corpusculii lui Negri sînt specifici, este logic să se presupună un raport intim între virusul turbării şi aceşti corpusculi.

Voi termina cu concluziile pe care le-am formulat în comunicarea mea făcută la Academia Romînă în şedinţa din 30 iunie 1906:

Faptele expuse mi se par suficiente pentru a se putea presupune că anumite granulaţiuni foarte fine, rotunde, colorate în negru sau albastru (după colorarea cu Cajal-Giemsa), ce se găsesc în turbare exclusiv în protoplasma celulelor nervoase degenerate a porţiunilor celor mai atinse ale sistemului nervos, reprezintă agenţii turbării în plină activitate. Corpusculii lui Negri ce se găsesc în celulele puţin sau de loc modificate, care nu sînt în raport intim cu principalele simptome rabice, nu sînt paraziţi activi ai turbării. Ei nu sînt probabil decît forme încapsulate care conţin parazitul pe cale de involuţie sau de transformare. *Eu sînt deci dispus să interpretez corpii lui Negri ca rezultatul unei reacţiuni puternice locale a celulei, provocată de invadarea parazitului şi urmată de încapsularea şi sechestrarea parazitului de către celulă.*

Această reacţiune este probabil rezultatul unei rezistenţe mai mari a celulelor care conţin corpii lui Negri. Aceste celule sînt mai mult sau mai puţin refractare faţă de virusul rabic şi desigur, din cauza acestei stări refractare, ele ajung să încapsuleze şi să sechestreze parazitul turbării.

6. VALOAREA DIAGNOSTICĂ A CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Încă în prima sa comunicare, Negri insistă asupra valorii diagnostice a corpusculilor, constatîndu-i la 98 de cîini la care experimentarea dăduse un rezultat pozitiv.

Într-un singur caz de turbare el nu a găsit corpusculi; în acest caz, el nu a examinat decît cornul lui Ammon şi creieruşul. El presupune că dacă ar fi căutat aceşti corpusculi în alte părţi ale creierului, el i-ar fi găsit într-o regiune care ar fi prezentat o localizare mai rară a parazitului.

Autorii sînt de acord asupra frecvenţei corpusculilor în turbare. Ei consideră că prezenţa lor constituie cea mai bună dovadă a maladiei.

Constatarea corpusculilor lui Negri prezintă cu siguranţă o valoare mai mare decît aceea a corpilor străini din stomac, a polinucleozei din lichidul cefalorahidian (Lesieur) sau a leziunilor musculare sau suprarenale (Nicolas, Bonnamour, Hoschini). Aceste leziuni, aşa cum am văzut, nu sînt nici constante, nici caracteristice.

Noi am văzut, dimpotrivă, că leziunile rabice pe care le-am descris, fără a fi cu totul specifice, au o mare valoare diagnostică. Ele o au mai ales dacă se ia în consideraţie localizarea lor; într-adevăr, nici în tabes, nici în febra tifoidă, nici în polinevrită, nici în maladia cîinilor tineri, nu se găsesc aceste leziuni în regiunile în care se găsesc în turbare.

În mai multe mii de cazuri, prezenţa acestor leziuni a coincis totdeauna cu proba biologică.

Trebuie deci să ne întrebăm, care este cercetarea cea mai avantajoasă din punct de vedere diagnostic: aceea a leziunilor rabice (Babeş, Van Gehuchten) sau cea a corpusculilor lui Negri.

Stazzi[1]) şi Frottingham[2]) ajung la concluzia că constatarea corpusculilor lui Negri este de o valoare superioară celei a nodulilor rabici; totuşi ei insistă asupra necesităţii de a căuta leziunile lui Babeş pentru o certitudine mai mare, mai ales în cazurile în care corpusculii lipsesc.

Cercetările mele comparative făcute în colaborare cu Ştefănescu au dat rezultate diferite. Noi nu am găsit corpusculii lui Negri decît în 80% din cazurile de turbare de stradă.

Leziunile rabice nu lipseau în nici un caz. Maas[3]) raportează dimpotrivă, un caz de turbare la un copil, la autopsia căruia s-a găsit o infiltraţie embrionară foarte pronunţată în jurul celulelor motorii ale măduvei, în jurul canalului central şi al vaselor, în timp ce a fost imposibil să se pună în evidenţă corpusculii lui Negri.

Eu am găsit de asemenea două cazuri de turbare la om în care corpusculii lui Negri lipseau, pe cînd nodulii rabici erau foarte pronunţaţi.

---

[1]) Stazzi, *Die Negrische Körperchen und die Schnelldiagnose der Wut*, La clin. vet., 1904, nr. 42 (N.A.).

[2]) Frottingham, *The rapid diagnosis of Rabies*, The Journal of med. Researches, 14 nov., nr. 3 (N.A.).

[3]) Maas, *Ein Fall von Lyssa humana*, Münchener med. Wschr., 1905, nr. 3 (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Totuşi după statisticile autorilor italieni mai ales, corpusculii lui Negri există în 98—99% din cazuri.

După Negri, Volpino, d'Amato şi Daddi, din 297 de cazuri de turbare demonstrată experimental, corpusculii nu au lipsit decît de 9 ori.

Luzzani[1]) conchide că „dacă la un animal suspect de turbare se găsesc corpusculii endocelulari ai lui Negri, animalul era turbat şi se poate renunţa de a se face proba biologică, care trebuie să fie încercată numai în cazurile negative".

Rezultă deci din cercetările unui mare număr de autori că aceşti corpusculi nu lipsesc decît în 3—5% din cazurile de turbare de stradă şi că în cazurile pozitive, proba experimentală este totdeauna pozitivă. Putem fi tot atît de afirmativi şi în ceea ce priveşte prezenţa leziunilor rabice descrise de mine, mai ales pentru turbarea de stradă a cîinilor. Trebuie atunci să ne întrebăm care din aceste două metode de diagnostic rapid, trebuie preferată.

1) Eu recomand întrebuinţarea ambelor metode. Cred totuşi că punerea în evidenţă a corpusculilor lui Negri este mai dificilă decît aceea a nodulilor rabici. Într-adevăr, în bulbul şi măduva cîinilor nodulii sînt mai uşor de decelat (chiar şi la un animal în putrefacţie) decît în cornul lui Ammon şi mai ales decît în partea vecină cu frimbria.

2) Leziunile rabice sînt mai uşor de recunoscut într-un creier în putrefacţie decît corpusculii lui Negri.

3) Trebuie mult mai puţine cunoştinţe de histologie fină şi măriri mai puţin puternice pentru recunoaşterea leziunilor, mai ales a nodulilor rabici, vizibili şi cu o mărire uşoară, decît a corpusculilor lui Negri şi în special a corpusculilor mici.

4) Tehnica pentru punerea în evidenţă a leziunilor rabice este mult mai simplă şi mai expeditivă decît aceea necesară pentru evidenţierea corpusculilor lui Negri. Se pot într-adevăr constata nodulii rabici cîteva ore după prelevarea unei porţiuni din creierul suspect.

S-au făcut, este adevărat, aceleaşi afirmaţiuni pentru corpusculii lui Negri. S-au făcut în institutul nostru numeroase încercări pentru punerea rapidă în evidenţă a corpusculilor lui Negri şi ne-am convins că uneori era destul de greu să se recunoască corpusculii, mai ales în frotiuri. Ei se pun mai bine în evidenţă în piesele fixate rapid cu acetonă sau cu formol ; dar se pierde o mare parte din preparat cînd întrebuinţăm această metodă rapidă. Cîteodată utilizînd această metodă noi nu am găsit corpusculi în creierii care ne-au furnizat corpusculi frumoşi cu metodele mai puţin rapide.

---

[1]) Luzzani, *Zur Diagnose der Tollwut,* Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., 1905, t. 49 (N.A.).

5) Diferitele metode de colorare pentru evidenţierea corpusculilor lui Negri sînt mai complicate şi nu dau totdeauna acelaşi rezultat; astfel încît trebuie să ne încredem mult mai mult în coloraţia extrem de simplă (albastru de metilen), care serveşte la căutarea leziunilor rabice.

6) Diagnosticul turbării nu poate fi pus decît dacă corpusculii lui Negri sînt destul de mari şi prezintă structura lor completă. Din nenorocire, deseori, nu se găsesc cu metoda rapidă decît corpusculi a căror structură este puţin aparentă. Cîteodată nu se găsesc decît corpusculi mici, puţin caracteristici, încît ar fi precar să ne încredem numai în prezenţa lor, pentru diagnosticul turbării.

Chestiunea diagnosticului turbării este deci mai complicată decît se presupune şi cred că nu mă înşel afirmînd că cea mai mare parte din autorii care au constatat frecvenţa corpusculilor lui Negri nu au utilizat metoda rapidă.

Trebuie să mărturisesc că nu am ajuns decît cu greutate, în mai mult de jumătate din cazuri, să am în cîteva ore preparate convingătoare de corpusculi Negri. Însăşi aceste rezultate nu s-au obţinut decît după o lungă experienţă. Leziunile rabice, dimpotrivă, sînt puse în evidenţă cu cea mai mare uşurinţă, totdeauna după cîteva ore de la primirea creierului animalului suspect.

Este neîndoielnic deci, că pentru a pune diagnosticul rapid al turbării, căutarea leziunilor rabice este mai simplă decît aceea a corpusculilor lui Negri.

În institutul din Bucureşti se procedează astfel:

Se prelevează o porţiune mică din bulb şi din cornul lui Ammon pentru căutarea leziunilor rabice şi a corpusculilor lui Negri. Se obţin totdeauna preparate bune, care arată leziunile rabice. Numai într-o jumătate din cazurile pozitive, se văd de asemenea corpusculii lui Negri. În cazurile îndoielnice sau în absenţa leziunilor caracteristice, se recurge imediat la proba biologică.

7. CORPUSCULII LUI BABEŞ ŞI AI LUI LENTZ

În afară de corpusculii lui Negri, eu am descris şi figurat în turbare, mai multe atle formaţiuni particulare [1]).

---

[1]) Babeş, *Untersuchngen über Negrische Körp.*, Zeitschr. f. Hyg., 1907, t. LVI (N.A.).

1) Se găsesc formațiuni analoge corpilor lui Negri în afara celulelor nervoase, în mijlocul rețelelor sau formațiunilor fuziforme protoplasmatice.

2) La suprafața celulelor nervoase se găsesc elemente mici fuziforme (celule mici), al căror nucleu este înlocuit cu un corpuscul Negri.

3) În unele cazuri de turbare la cîine, se găsesc în celulele mari ale cornului lui Ammon, corpusculi Negri de un volum extraordinar. Am numit acești corpusculi „limfocitoforme", din cauză că acești corpusculi cu porțiunea lor hialină subțire și cu corpusculul lor central înconjurat de o membrană bazofilă, seamănă cu un limfocit. În mijloc se găsește un corpuscul palid ca un nucleol. Corpusculul este înconjurat de o membrană nucleară.

Este vorba poate în realitate de o celulă mică înglobată într-o celulă nervoasă și care a suferit o transformare particulară. De altfel în aceeași formațiune se găsesc forme de tranziție, între acești corpusculi și corpusculii tipici ai lui Negri.

După cîteva ore, Lentz[1]) găsește în mod constant, în cornul lui Ammon al iepurilor care au sucombat în urma turbării de trecere, corpusculi analogi celor ai lui Negri și care dau aceeași reacție de colorare.

Ar fi totuși eronat să se renunțe la căutarea corpilor Negri, căci cazurile în care se găsesc leziuni și noduli puțin caracteristici și în care se găsesc corpusculii lui Negri, sînt de asemenea destul de frecvente.

El a putut să se convingă că acești corpusculi sînt rezultatul transformării nucleilor unor celule nervoase mici. Acest autor nu a găsit niciodată această transformare celulară în alte maladii; el a constatat-o numai o singură dată din 134 de cazuri de turbare de stradă la iepuri, de 10 ori din 32 de cazuri de a 2-a trecere a virusului de stradă la iepure și de 48 de ori din 53 de cazuri de virus de trecere. De asemenea el atribuie acestor corpusculi un caracter de specificitate pentru virusul de trecere. Totuși, cum el a putut să urmărească dezvoltările acestor corpusculi plecînd de la o degenerescență particulară omogenă și acidofilă a nucleului și de la o deformare a nucleolului și a substanței bazofile (*plastina*), el se pronunță categoric împotriva naturii parazitare a acestor corpusculi. Partea colorată în roșu prin pocedeul său nu este deci decît nucleul celulei nervoase, iar partea albastră centrală reprezintă nucleolul modificat. Lentz interpretează în acelaşi fel corpusculii lui Negri. Corpii centrali nu ar fi decît substanţa nucleară, şi substanţa roşie o transformare acidofilă a citoplasmei.

---

[1]) Lentz, *Über spezifische Veränderungen an der Ganglienzellen Wut und Staupekranker Tiere*, Zeitschr. f. Hyg., 1908, f. 62, I, p. 63 (N.A.).

El conchide că corpusculii lui sînt tot atît de specifici ca şi ai lui Negri, dar că ei nu conţin parazitul turbării. Formarea lor ar fi datorită virusului rabic. Autorul nu dă totuşi nici un fapt care să demonstreze absenţa paraziţilor în interiorul acestor corpusculi.

Admiţînd chiar că corpusculii conţinuţi în aceşti corpi nu sînt paraziţi, nu se poate exclude posibilitatea ca aceşti corpusculi să conţină paraziţii indivizibili ai turbării.

Se poate aduce aceeaşi critică lui Marie, care presupune corpii lui Negri ca fiind un produs al toxinei rabice.

Mai mulţi autori s-au ocupat de aceşti corpusculi ajungînd la concluzii contradictorii; astfel Kozewalov[1]) găseşte în corpii de trecere o substanţă fundamentală compusă din plastină şi incluziuni ca nişte bastonaşe fine, plasate la periferia corpusculilor. Ar fi vorba deci de paraziţi. Pizzani[2]) afirmă că a găsit corpusculii lui Lentz după intoxicarea prin injecţie intracraniană cu toxină difterică. El neagă deci specificitatea acestor corpusculi, în timp ce Keysser[3]), bazîndu-se pe numeroase cercetări de control, sprijină specificitatea lor.

Apariţia acestor corpusculi la iepure, de la a 2-a trecere a virusului de stradă, indică transformarea rapidă a virusului de stradă în virus fix. Trebuie totuşi să fie continuate aceste cercetări pentru a se vedea dacă toate virusurile de stradă se comportă în acelaşi fel, ceea ce este puţin probabil. Noi ştim într-adevăr că transformarea virusului de stradă în virus fix se produce în diferite cazuri cu o rapiditate foarte variabilă şi că există chiar virusuri care se comportă de la început ca un virus de trecere.

Lentz recomandă căutarea acestor corpusculi „de trecere" pentru a se stabili dacă o persoană muşcată, tratată după metoda lui Pasteur şi care moare, a murit de turbare de stradă sau de turbare de trecere (în urma tratamentului).

Aşteptînd noi experienţe, noi ne rezervăm părerea noastră în privinţa acestui subiect.

---

[1]) Kozewalov S., *Struktur d. Passagewutkörperchen v. Lentz*, Centralbl. f. Bakt., 1909, t. LII, p. 6 (N.A.).

[2]) Pizzani, *Vornammen der Lentzchen Passagewutkörperchen*, Centralbl. f. Bakt., 1909, t. LI, p. 522 (N. A.).

[3]) Keysser, *Bedeutung u. Spezifizität d. Lentz'scher Pass. Körp.*, Ztschr. f. Hyg., 27 iulie, 1910, t. LXVI, p. 262 (N.A.).

RAPORT ASUPRA TURBĂRII

Turbarea, deşi a devenit mai rară în cele mai multe ţări civilizate, ocupă totuşi un loc important în poliţia sanitară a multor ţări; într-adevăr, raportul ei cert cu muşcătura cîinilor şi altor animale, sfîrşitul ei fatal şi posibilitatea de a o preveni prin măsuri de poliţie sanitară şi printr-un tratament care cere intervenţia statului sau a carităţii publice, justifică din plin preocuparea statului faţă de această boală. Astăzi există aproape o sută de institute antirabice, care pe lîngă inoculări, se ocupă în mod mai mult sau mai puţin activ de studiul turbării, în scopul combaterii ei cu cel mai mare succes posibil.

Totuşi, dacă în timpul din urmă, cunoştinţele noastre asupra turbării au cîştigat mult ca întindere, ele lasă încă mult de dorit în ceea ce priveşte succesul tratamentului preventiv şi curativ, cît şi noţiunile definitive pe care le posedăm asupra patologiei ei.

Se pare chiar, că marele număr de fapte noi constatate în domeniul turbării sînt datorite mai ales dezorientării în ce priveşte lupta împotriva acestei boale. Va fi deci necesar, pentru a ne putea orienta în mijlocul tuturor noilor date, să se întreprindă un studiu critic şi un control sever, precum şi o punere la punct a noilor descoperiri. Mai mult decît atît, trebuie să facem să intre datele noi, în măsura importanţei lor, în domeniul practic al luptei împotriva acestei boale teribile.

În tratatul meu *despre turbare,* am încercat să relev noile cercetări şi să stabilesc valoarea lor practică. În acest extras succint al raportului meu, nu voi face decît să menţionez unele din aceste cercetări, precum şi unele din lucrările noastre de control şi anumite rezultate practice, ce decurg din ele.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

I. ORIGINEA TURBĂRII

Faptul că astăzi în ţările civilizate cîinele este animalul propagator al turbării, nu constituie o probă suficientă pentru a afirma că primele animale atinse (de turbare) ar fi fost cîinii, căci în ţările mai puţin civilizate, se observă adesea epizootii de turbare printre vulpi, lupi, şacali ; deci originea canină nu poate fi probată. Este chiar posibil ca turbarea să se fi dezvoltat mai întîi la anumite rozătoare, ca de pildă şobolanii sau şoarecii.

Într-adevăr, turbarea nu pare a fi rară la aceste animale, iar transmisiunea ei este chiar mai uşoară pornind de la aceste animale, decît de la cîini.

Dar putem să mergem mai departe şi să presupunem că turbarea aparţine unui grup de maladii cu microbi invizibili, care determină formarea anumitor corpusculi particulari, însă a căror natură parazitară nu este încă destul de dovedită.

O altă boală a cîinilor, anume jigodia, este de asemenea produsă de un microb invizibil ca şi în turbare, găsind corpusculi analogi acelora descrişi de Negri. Jigodia se manifestă sub diferite forme, dintre care forma nervoasă seamănă cîteodată foarte mult cu forma paralitică a turbării, şi în anumite cazuri se observă chiar pofta de a muşca şi furia, ca şi în turbare. Mai ales în aceste forme ale boalei se găsesc corpusculi speciali, chiar în interiorul celulelor nervoase.

Nu voi atribui o mare importanţă corpusculilor fără structură descrişi de Lentz şi Strandpiss în protoplasma şi în resturile nucleilor celulelor degenerate, mai ales din cornul lui Ammon, ci mă voi sprijini îndeosebi pe cercetările lui Sinegaglia şi ale lui Golgi, care au constatat în celulele nervoase degenerate corpusculi avînd aproape aceeaşi structură ca acei ai lui Negri, însă formînd mase mai mari, muriforme, prin confluenţa lor.

După aceşti din urmă autori, corpusculii se găsesc în diferite regiuni ale creierului şi ale măduvei, cu excepţia cornului lui Ammon, sediul de predilecţie al corpilor lui Negri, în turbare. Eu însumi, împreună cu Starcovici, am găsit din contra, într-un caz de jigodie cu paralizie, corpusculi în cornul lui Ammon, care diferă numai prin unele particularităţi fine, de corpusculii lui Negri. În forma pulmonară a boalei, corpusculi analogi se găsesc în celulele epiteliale ale conjunctivei şi ale bronhiilor. Şi cum de obicei forma paralitică este însoţită de o stare inflamatorie a căilor respiratorii, se găsesc şi acolo aceşti corpusculi; tocmai această constatare ne poate servi în anumite cazuri pentru diagnosticul diferenţial al celor două boale.

În urma acestor cercetări, pare că jigodia poate fi provocată de mai multe varietăţi de microbi, determinînd formarea de corpusculi mai mari, de diferite forme şi cu localizări deosebite. Este deci foarte posibil ca la un moment dat, una din aceste varietăţi să se fi fixat şi propagat într-un mod deosebit, determinînd prin localizările ei şi prin modul particular de transmisiune, o boală particulară, turbarea.

Această ipoteză pledează deci mai mult pentru originea canină a turbării.

II. ERORI ÎN STATISTICILE PRIVITOARE LA TURBARE

Pentru a putea judeca efectul unei măsuri destinate să prevină sau să vindece turbarea, trebuie să ne sprijinim pe date statistice bine stabilite.

Totuşi, din toate timpurile, statisticile turbării au fost eronate, astfel încît chiar spiritul critic al lui Pasteur a fost înşelat de aceste erori.

Într-adevăr, Pasteur presupunea tratamentul său mai eficace decît era în realitate, căci el credea, bazîndu-se pe datele statistice, că la Paris exista un număr de muşcaţi cu mult inferior realităţii. El credea deci că numărul persoanelor turbate reprezintă aproape 20 la sută din cele muşcate.

Mai tîrziu s-a constatat, graţie succeselor Institutului antirabic, că numărul celor muşcaţi venind la acest institut este cu mult mai mare decît cel al statisticii vechi, aşa încît după calculele mele bazate pe un foarte mare număr de cazuri, mortalitatea persoanelor muşcate şi netratate, se ridică aproximativ la 5 la 100.

De asemenea, este greu de comparat rezultatul diferitelor institute antirabice, deoarece fiecare institut lucrează în mod deosebit, ceea ce poate schimba rezultatul real al tratamentului.

III. CARE SÎNT FACTORII CARE POT PRODUCE VARIAŢII ÎN STATISTICA REZULTATELOR OBŢINUTE DE LA UN INSTITUT LA ALTUL

Frecvenţa muşcăturilor de lup trebuie să figureze în prima linie. Într-adevăr, virusul de lup este cu mult mai periculos pentru om, decît acela al cîinelui.

Mortalitatea în urma unei muşcături de lup era înaintea tratamentului pasteurian de 90 la 100, pe cînd mortalitatea în urma muşcăturii de cîine era de 5 şi 20 la 100.

Rapiditatea, foarte variabilă după ţări, cu care cei muşcaţi vin să urmeze tratamentul, are de asemenea o mare importanţă.

Propriile mele cercetări au stabilit că pentru muşcăturile de lup chiar, muşcaţii care vin în prima zi au aproape aceleaşi şanse de salvare ca şi aceia care sosesc a cincea zi după muşcătură. Deci din a şasea zi, insuccesele încep să devină mai frecvente în institutul nostru. Totuşi nu este admisibilă refuzarea persoanelor care se prezintă a zecea zi, şi tot statisticile noastre au dovedit că după acest termen chiar, se mai salvează încă un număr însemnat de persoane muşcate.

O altă împrejurare, care influenţează rezultatul diferitelor institute antirabice, este metoda pe care o aplică.

La Bucureşti se aplicase celor muşcaţi de lupi metoda *forte* a lui Pasteur şi din 56 de cazuri au fost 14 insuccese. Într-o a doua perioadă s-a ajuns la injectarea virusului fix, după injecţii pregătitoare făcute în aceeaşi zi.

Cînd s-a injectat încă în prima sau a doua zi de tratament mari cantităţi de măduvă proaspătă, din 116 persoane, numai 17 au murit de turbare.

Administrarea unor doze masive de emulsie de virus încălzit la 50°, 45°, 40°, şi de ser antirabic, formează a treia perioadă, în care mortalitatea scade la 6 la 100.

În afară însă de aceste cauze esenţiale care explică deosebirile de rezultate obţinute, mai trebuie ţinut seama de asemenea de cauzele inerente metodei statistice. Fiind vorba de fracţiuni la sută sau la mie, un singur insucces poate să dea o statistică defavorabilă în aparenţă pentru un număr de trataţi, pe cînd, dacă pentru un număr mic de cazuri nu este nici un insucces, rezultatul pare mai favorabil decît este în realitate. Aşa de pildă A. Marie avea la Paris, cu metoda sa de serovaccinare, vreo 38 la 1 000 insuccese şi cifra aceasta se menţine şi în anul următor.

S-ar fi putut conchide că această metodă este mai puţin bună decît cea veche, care dăduse mai puţine insuccese. Însă avînd în vedere numărul mic al celor trataţi, acest raţionament ar fi tot atît de prematur ca şi părerea contrarie ce s-ar putea forma consultînd statistica anului 1910, în care la 401 trataţi, nu mai era nici un singur insucces.

Cum tratamentul fortificat nu dă decît una la mie sau fracțiuni din unu la mie ca insuccese, faptul că la 401 mușcați nu a fost nici un singur caz de turbare, nu probează nimic în favoarea superiorității metodei întrebuințate.

O altă greșeală mult mai frecventă este datorită neglijenței autorităților sau indolenței populației, care nu semnalează institutelor antirabice cazurile de turbare survenite după terminarea tratamentului; cîteva cazuri ignorate pot schimba în mod esențial statistica, făcînd-o să apară mult mai favorabilă.

Noi am văzut cu timpul, că procentul mortalității scade din an în an în institutele antirabice, ceea ce depinde în parte de perfecționarea tratamentului, dar și de faptul că reputația institutului devenind din ce în ce mai mare, vedem prezentîndu-se la tratament persoane de-abia mușcate, sau prin haină, sau pur și simplu linse de cîini, a căror turbare nu este de loc dovedită și care insistă să fie tratate. În aceeași ordine de idei intră cazurile dubioase. În anumite institute se admit în tratament mult mai multe cazuri foarte ușoare sau foarte îndoielnice decît într-altele, ceea ce influențează în mod sensibil statistica acestor institute.

În sfîrșit, durata diferită a tratamentului în diversele institute poate influența de asemenea statistica, în sensul că în institutele în care mușcații sînt tratați timp de 8 zile, statistica va fi mai puțin favorabilă decît aceea a institutelor în care tratamentul ține 14 zile sau mai mult. În primul caz, natural că sînt mai puține cazuri care nu se socotesc și se declară în plin tratament, decît în al doilea caz.

Gradul de frecvență a mușcăturilor de lupi, rapiditatea mai mare sau mai mică cu care mușcații vin să urmeze tratamentul în diferitele institute, gradul de intensitate al metodei de vaccinare utilizate, neglijența autorităților, durata tratamentului în diferitele institute, aceștia sînt factorii principali care explică rezultatele diferite pe care le dau diversele institute antirabice. Virusul adesea ajunge foarte repede, in cîteva zile, la centrii nervoși. În aceste cazuri, în care totuși tratamentul antirabic este eficace, trebuie presupus că virusul, deși a pătruns în centri, nu a fost încă fixat de către elementele nervoase, așa încît vaccinul mai poate sosi la timp pentru a detașa virusul și a-l face inofensiv.

Nu numai mușcăturile de lup prezintă o gravitate deosebită. Mușcăturile de vulpe, de șacal, par a fi mai grave decît cele de cîine. Chiar la cîine se întîlnește din cînd în cînd virus ranforsat, capabil să omoare iepurele în 8—10 zile, prin inoculare subdurală.

Trebuie însă reamintit faptul constatat în institutul nostru, că din 18 persoane muşcate de cîini prezentînd un virus ranforsat pentru iepure, *nici una nu a murit de turbare.*

Numărul muşcăturilor, dimensiunile lor, mai ales adîncimea lor, au de asemenea o mare importanţă.

În sfîrşit, printre muşcăturile grave de lup prezentate la institut, cele însoţite de abcese, de flegmoane, de gangrenă, de necroze, de fracturi, au fost aproape totdeauna mortale.

Unul din punctele mai importante de elucidat este acela de a şti exact *la ce epocă tratamentul antirabic devine eficace,* imunizînd organismul. Se presupune că imunitatea începe de obicei 15 zile după terminarea tratamentului. Noi am arătat că această apreciere nu este îndeajuns de întemeiată, *aşa încît distincţia între insuccesele aparente şi insuccesele reale, bazată pe această împrejurare, nu poate fi susţinută.*

Mai ales cercetările mele asupra muşcăturilor de lupi turbaţi mi-au arătat că printr-un tratament *forte* început a 4-a—5-a zi după muşcare, manifestarea turbării poate fi împiedicată, aşa că, în urma tratamentului celui mai *forte* şi celui mai eficace, *imunitatea se produce chiar după 15 zile de la muşcare* şi în mijlocul tratamentului.

Rezultă deci, că trebuie ţinut seama în statistica antirabică de toate cazurile ce s-au produs 15—20 de zile după muşcare, cu condiţia ca cel muşcat să se fi prezentat înainte de 6 zile după muşcătură.

Astfel, cazurile în care turbarea se declară mai tîrziu decît după a 20-a zi după muşcare şi a 15-a zi după începutul tratamentului, vor trebui socotite cu insuccese. Această constatare rezolvă în acelaşi timp chestiunea de a şti dacă tratamentul antirabic scurtează sau prelungeşte incubaţia turbării. Cred că regula pe care am enunţat-o şi anume că *succesul tratamentului este în raport direct şi constant cu reducerea timpului de inoculare,* trebuie aplicată de asemenea şi la rezolvarea acestei probleme. Cu cît tratamentul este mai eficace, cu atît dispar incubaţiile prelungite, deoarece tratamentul devine eficace mai repede. Cu un tratament la limita eficacităţii nu pot fi vindecate cazurile neglijate, care sînt tratate după mai mult de 6 zile de la muşcare sau în care virusul provoacă turbarea în mai puţin de 20 de zile după tratament. După un tratament eficace, cazurile de turbare ar deveni deci foarte rare şi s-ar manifesta înainte de 20 de zile după muşcătură.

Într-adevăr, am dovedit că această incubaţie scurtă nu este datorită tratamentului, însă că numărul acestor cazuri în care turbarea se manifestă înainte de a 20-a zi după tratament, este acelaşi ca la persoanele care nu au fost tratate.

Mai este totuşi încă o altă cauză, care poate determina mortalitatea celor muşcaţi, 20 de zile după tratament. Aceasta este accidentul toxic sau chiar rabic, produs în urma unui tratament antirabic prea *forte* şi prea puţin preparat.

IV. ACCIDENTELE TOXICE ALE TRATAMENTULUI ANTIRABIC, TURBAREA ATENUATĂ, TURBAREA LATENTĂ, TURBAREA DE LABORATOR

Una din problemele cele mai importante se referă la accidentele ce se observă rareori în urma tratamentelor antirabice.

Autorii înclină astăzi să atribuie paraliziile observate în urma tratamentului antirabic, anumitor substanţe toxice; este vorba, probabil, de aceleaşi substanţe ce există în cantitate mai mică sau mai considerabilă în substanţa nervoasă rabică. Aceste substanţe nu trebuie confundate cu anumite substanţe toxice conţinute în substanţa nervoasă normală. Dovedisem într-adevăr că eliminînd din substanţa nervoasă rabică virusul rabic, rămîn încă substanţe paralizante sau caşectizante, pe cînd în substanţa nervoasă normală nu se obţine prin acelaşi procedeu substanţă toxică. De asemenea, emulsia rabică dezbărată de substanţa virulentă poate determina, în cazuri excepţionale, la persoanele sensibile, paralizii, în cele mai multe cazuri, trecătoare. Cea mai gravă dintre aceste paralizii ia forma paraliziilor ascendente. Ea se manifestă de obicei 10—15 zile după începutul tratamentului şi se vindecă de obicei, după o perioadă de paralizie gravă. La început, aceste cazuri au fost privite ca nişte forme modificate ale turbării, provenind de la cîinii care muşcaseră, determinate prin tratamentul antirabic, apoi ele au fost privite ca o turbare de laborator. Concepţia mea, a unui accident toxic, a fost confirmată de către Remlinger şi alţii. J. Koch dimpotrivă, presupune că nu numai această paralizie gravă, dar şi paraliziile uşoare sau indispoziţiile gastrice ce se observă cîteodată la cei muşcaţi, nu sînt decît forme de turbare atenuată, provenind de la cîinii care au muşcat. Zadarnic am arătat că aceste accidente se produc cîteodată fără ca pacientul să fi fost muşcat de un cîine turbat şi că în cazurile mortale examinate nu se găsea nici o urmă de virus rabic. Punctul meu de vedere faţă de aceste cazuri este deci, că avem a face cu acţiunea substanţelor toxice conţinute în vaccinul antirabic; în orice caz, aceste accidente nu au nimic a face cu virusul de stradă. În acele cazuri în care nu am găsit virus rabic, trebuie admis că nu e vorba de turbare virulentă, ci de o intoxicaţie de origine rabică.

Această concepţie nu exclude nicidecum posibilitatea unei turbări de laborator; astfel, dacă într-un caz de turbare sau de paralizie mortală după tratament, turbarea produsă de cîinele care a muşcat fiind eliminată, şi cu toate acestea găsindu-se virusul rabic avînd caracterul virusului fix, deşi atenuat prin trecerea la om, nu se poate şovăi a califica acest caz ca fiind un caz de turbare de laborator.

Ceea ce pot exclude în aceste paralizii este originea lor canină, pretinsă de J. Koch. De altfel, într-o comunicare recentă, acest autor a revenit el însuşi asupra acestei concepţii. Totuşi acest autor persistă în ideea *că paraliziile ivite după tratamentul antirabic sînt cazuri de turbare atenuată.* Eu dimpotrivă, nu aş putea admite pentru moment această concepţie şi nu voi admite turbarea atenuată la om pînă la dovada ştiinţifică, adică pînă cînd se va găsi într-un caz de indispoziţie gastrică sau de paralizie trecătoare, virusul rabic. În orice caz accidentele paralitice ivite după tratamentul antirabic în care nu s-au introdus în organism virusuri, vor rămîne cazuri pur toxice, bine stabilite.

Într-un caz recent observat de J. Koch, era vorba de un muşcat, la care s-a manifestat o mielită ascendentă, care mergea spre vindecare, însă o escară infectată ar fi determinat moartea. În acest caz, J. Koch pretinde că a găsit virus rabic. Din capul locului dovezile acestei afirmaţii nu sînt peremptorii. Apoi trebuie să ne întrebăm dacă această infecţie considerabilă nu ascunsese turbarea survenită după ameliorarea simptomelor paralitice. Acest caz, precum şi acelea în care Paltauf presupune că virusul rabic poate persista timp îndelungat în creierul persoanelor muşcate, fără să se manifeste, trebuie primite sub cauţiune. În faţa acestor afirmaţii, concepţia mea nu întîmpină greutăţi. Pe cînd aceşti autori afirmă lucruri nedovedite, mă ţin rezervat şi nu admit pînă la proba indiscutabilă ştiinţifică afirmaţii contrare cunoştinţelor şi experienţelor noastre (actuale).

V. BAZA EXPERIMENTALĂ PENTRU MODIFICĂRILE TRATAMENTULUI TURBĂRII

Am văzut că pentru diferite motive, rezultatele institutelor antirabice nu sînt comparabile între ele. Înainte de toate ar trebui modificată clasificarea adoptată de Institutul Pasteur, pentru a ajunge la rezultate comparabile. Mai întîi trebuie mult lărgite indicaţiile asupra metodelor de tratament. Tratamentul trebuie individualizat mult mai mult; trebuie părăsită distincţia dintre cazurile de pretinse insuccese, reale şi aparente şi insuccesele inaparente, restrînse în modul indicat.

În sfîrşit, trebuie indicat în mod amănunţit pentru fiecare muşcătură accidentele survenite în cursul tratamentului sau mai tîrziu şi trebuie să dispunem de asemenea de documente pe o perioadă de 1—2 ani, pentru a constata succesul tratamentului. Aceste modificări nu vor putea însă înlocui experimentarea. Nu încape îndoială că modificarea metodei clasice se impune şi trebuie sperat că perfecţionarea metodei, pe lîngă că o va face mai eficace, va reuşi de asemenea, să facă să înceteze accidentele paralitice.

Poate că acelaşi drum va conduce spre un tratament eficace chiar împotriva boalei declarate.

Actualmente, pare că fortificarea metodei se produce cu riscul de a face mai frecvente accidentele paralitice; de asemenea întrebuinţarea emulsiilor încălzite pare a avea acest efect defavorabil, şi chiar utilizarea acidului fenic, pentru a atenua virusul de pasaj nu exclude aceste accidente. Cea mai bună metodă pentru a evita paraliziile consistă în pregătirea organismului printr-o serie suficientă de măduve atenuate.

Într-adevăr, experienţele noastre pe animale (cîini şi iepuri) ne-au arătat că e periculos să se scurteze prea mult tratamentul şi să se înceapă printr-un virus prea tare. Pe de altă parte, am arătat că această pregătire, printr-o serie de măduve atenuate, poate fi obţinută într-o zi sau două. Nu se poate conta prea mult pe lipsa de nocivitate pentru om a virusului de pasaj. În mai multe institute s-au ivit cazuri în care nu poate fi exclusă acţiunea acestui virus şi în institutul nostru noi am avut un accident datorit, fără îndoială, acestui virus de pasaj. Astfel de accidente sînt de altfel extrem de rare. Ele se observă exclusiv atunci cînd tratamentul începe cu virus prea *forte*, de 3—4 zile. Dar chiar emulsiile *forte* nu produc turbarea decît în anumite condiţii pînă acum necunoscute, dintre care cea mai importantă este ranforsajul excesiv pe care îl suferă virusul şi toxina, în anumite epoci imprevizibile. În aceleaşi epoci, persoanele avînd o sensibilitate deosebită pentru vaccinul rabic prezintă mai des paralizii mai mult sau mai puţin grave, ceea ce dovedeşte că virusul ranforsat pentru iepuri, probabil şi pentru om, devine în acelaşi timp, mai toxic.

Nu trebuie deci să ne încredem prea mult într-o serie de succese obţinute printr-un tratament prea *forte* şi foarte puţin pregătit, căci la un moment dat, virusul şi toxina lui pot deveni mai active şi să provoace accidente grave.

Ar trebui deci, o dată pentru totdeauna, să ne abţinem de a modifica şi mai ales de a ranforsa tratamentul fără o prealabilă experimentare, bine condusă.

La obiecţiunea ce s-ar putea formula faţă de metoda experimentală a turbării, anume că nu se poate experimenta pe om şi că experimentarea pe antropoizi devine prea costisitoare, trebuie să răspundem că în cele mai multe cazuri cîinele este suficient ca animal de experimentare. Fiind mai sensibil faţă de virusul fix decît maimuţa şi omul, rezultatele favorabile obţinute pe acest animal vor avea cu atît mai multă valoare.

VI. PROPUNERE ÎN VEDEREA COLABORĂRII ŞTIINŢIFICE, DUPĂ UN PLAN STABILIT DE COMUN ACORD, ÎNTRE INSTITUTELE ANTIRABICE

Cum tratamentul antirabic e susceptibil de perfecţionări continue, trebuie sperat că în viitor colaborarea după un plan bine stabilit a tuturor institutelor antirabice, va fixa condiţiile graţie cărora tratamentul antirabic va deveni din ce în ce mai eficace, pierzînd din nocivitatea sa. Se va vedea atunci, dacă într-adevăr un tratament foarte activ şi rapid este admisibil, dacă un astfel de tratament aplicat în muşchi sau în canalul rahidian poate să acţioneze împotriva muşcăturilor celor mai grave şi chiar împotriva începutului turbării se va constata dacă într-adevăr amestecul de ser antirabic-vaccin, grăbeşte efectul vaccinării Se vor căuta mijloace pentru a ranforsa acţiunea serului antirabic; se vor stabili condiţiile în care substanţa nervoasă normală sau substanţe extrase din aceasta, pot să intervină în imunizare. Se vor stabili în mod definitiv reacţiunile specifice în turbare; se va căuta o chimioterapie sau alte mijloace specifice sau nu, pentru a acţiona asupra boalei. Se va vedea dacă amestecul acestui virus puţin stabil şi de o virulenţă greu de controlat, cu acid fenic sau cu alte substanţe chimice, prezintă avantaje reale, şi dacă un astfel de amestec poate fi încredinţat oricărui medic practician.

Se vor aplica în mod sistematic diferite tratamente nenorociţilor la care a izbucnit turbarea. Se va stabili de comun acord modul cel mai sigur de vaccinare.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Nu pot termina raportul meu fără a insista asupra necesității de a organiza o propagandă activă pentru a determina o reglementare rațională a problemei cîinilor și a luptei împotriva turbării, prin măsuri de poliție sanitară. Va fi util ca directorii de institute antirabice să treacă în capul acestei mișcări, care va duce probabil la stîrpirea turbării, înainte ca științele experimentale să fi găsit vindecarea definitivă a turbării.

Mă întreb dacă acest congres nu ar putea lua inițiativa de a invita pe directorii diferitelor institute antirabice ca să se întrunească într-o conferință, care să stabilească modalitățile și punctele principale ale acestei colaborări.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

DESPRE RAPORTURILE CARE EXISTĂ ÎNTRE TURBARE, JIGODIE, POJAR ŞI PNEUMOENTERITA PORCILOR

O metodă mult întrebuinţată în cercetările patologice e aceea de a se călăuzi în cercetările noi după analogie ; astfel, dacă o boală e produsă de un anume parazit, atunci se caută dacă în alte boale analoge aparţinînd aceluiaşi grup, dar cu etiologie necunoscută, nu se va găsi un parazit asemănător. Neapărat că în mai multe cazuri s-a putut găsi pe această cale parazitul unei boale, dar de multe ori această metodă n-a reuşit şi s-a constatat că boale asemănătoare pot fi produse de paraziţi cu totul diferiţi ; uneori, în una din aceste boale se găseşte microbul boalei respective, pe cînd într-o altă boală foarte asemănătoare, etiologia rămîne obscură. Pe de altă parte, sînt boale foarte deosebite în aparenţă, dar la care găsirea unor microbi asemănători ne arată că aceste boale sînt totuşi înrudite între ele, sau chiar, că nu sînt decît varietăţi sau manifestaţiuni deosebite ale uneia şi aceleiaşi cauze. Astfel s-a constatat că multe boale infecţioase sînt produse de microbi invizibili cu mijloacele noastre de investigaţie şi că mai multe din aceste boale cu virus invizibil şi filtrabil au legături întinse între ele. Aceste boale sînt foarte greu de studiat, nu numai din cauză că virusul lor e invizibil, dar pentru că e vorba de boale care se produc numai pe anume specii de animale sau numai la om ; astfel în ceea ce priveşte boalele omului produse de virusuri filtrabile, ar trebui să experimentăm pe omul însuşi, ceea ce nu se poate, sau cu un animal care stă aproape de om, cum ar fi maimuţa şi anume maimuţa antropoidă, care însă este foarte greu de procurat.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Atare boale ale omului sînt mai cu seamă pojarul, scarlatina, variola etc., adică tocmai dintre boalele cele mai răspîndite și în contra cărora sîntem foarte puțin înarmați pentru a le combate prin mijloace bazate pe cunoașterea etiologiei.

O altă boală frecventă la om, anume turbarea, e mai bine cunoscută, pentru că virusul turbării, deși filtrabil prin filtre prin care nu trec microbii vizibili, e mai bine cunoscut și ușor de transmis la diferite animale.

Cunoașterea mai bună a acestei boale se datorește mai ales cercetărilor experimentale ale lui Pasteur, care a arătat că ea se poate transmite foarte sigur pe diferite animale, mai sigur decît multe alte boale cu virus cunoscut. Pasteur și alți autori au căutat mereu microbii acestei boale și au crezut la început că i-ar fi găsit, însă am arătat în mai multe rînduri chiar înaintea academiei, că acești autori s-au înșelat; abia de curînd am reușit să găsim și în această boală mai multe formațiuni caracteristice despre care putem zice că nu se găsesc în nici o altă boală decît în turbare, și că unele din aceste formațiuni se găsesc tocmai în acele părți ale organismului de unde pornesc și se produc manifestațiunile turbării.

E vorba de două feluri de formațiuni: I. Niște puncte foarte fine, pe care le-am găsit în interiorul celulelor nervoase distruse prin procesul turbării și care sînt așa de mici încît pot trece prin filtru, fiind mai mici decît cele mai mici bacterii (vezi tabela litografică, figura 2 gr). Atare corpusculi, așa de mici, cu forma și reacțiunea lor particulară, colorîndu-se numai după anumite metode (colorațiunea cu Cajal și Giemsa după tratarea cu mordantul lui Löffler etc.) nu s-au găsit în nici o altă boală, cu excepțiunea poliomielitei infecțioase, adică a unei alte boale cu virus filtrabil și care are multă asemănare — mai cu seamă în patologia sa experimentală — cu turbarea. Aici deci, am găsit împreună cu colegul dr. G. Marinescu asemenea puncte fine ca și în turbare. Prezența acestor corpusculi în turbare a fost confirmată de cei mai mulți autori (J. Koch, Czaplevski, Provazek); Provazek vede în acești corpusculi tipul clamidozoarelor, adică al unui grup de microbi foarte mici trecînd filtrul și avînd caracterele de colorațiune descrise de mine pentru corpusculii găsiți în turbare. În adevăr, Provazek găsește atare formațiuni în diferite boale cu virusuri filtrabile.

II. În același timp cu descoperirea acestor corpusculi am găsit în turbare, și anume în celulele nervoase, niște formațiuni mai mari, ovalare, de obicei mai mici decît globulele roșii, colorîndu-se cu albastru de metilen. Cum aceşti corpusculi nu erau tocmai frecvenţi în părţile creierului unde i-am găsit, nu le-am atribuit un rol important în turbare; mai tîrziu, Negri a descris din nou aceşti corpusculi, găseşte însă, că deşi aceşti corpusculi sînt rari în creier şi măduvă, este un loc în creier, cornul lui Ammon, în care aceşti corpusculi se găsesc aproape întotdeauna în cazuri de turbare (fig. 1, N—N^{V}). Dînsul proclamă aceşti corpusculi ca fiind paraziţii turbării şi le dă numele de *Neuroryctes hydrophobiae*. Această părere a fost contestată de mulţi, zicînd că e vorba numai de o descompunere a celulei, care dă naştere acestor formaţiuni.

Cercetările mele au ajuns la un alt rezultat; m-am convins că corpusculul se formează dintr-o degenerare a protoplasmei (fig. 1, n''), însă această degenerare se produce în jurul unui centru care trebuie să conţină o substanţă iritantă, care foarte probabil nu e altceva decît parazitul turbării; e sigur că acolo unde se găsesc corpusculii lui Negri se găseşte şi parazitul turbării, căci am probat că virusul rabic sau parazitul turbării, ceea ce este acelaşi lucru, se găseşte în celule nervoase, unde sînt şi corpusculii lui Negri.

Punctele centrale ale corpusculilor lui Negri nu trebuie neapărat să reprezinte parazitul, din contra, acestea sînt mai mari şi nu trec prin filtru; trebuie deci presupus că parazitul turbării se găseşte în centrul corpusculului lui Negri, invizibil şi ataşat de grăunţele centrale vizibile ale corpusculilor lui Negri.

În tot cazul, corpusculul lui Negri nu reprezintă forma cea mai activă şi virulentă a parazitului, căci celulele în care se găsesc corpusculii lui Negri sînt puţin alterate. Virusul activ al turbării corespunde formaţiunilor foarte mici, care se găsesc în interiorul celulelor nervoase în plină degenerare.

Este deci o legătură între virusul filtrabil, între corpusculii fini descrişi de mine şi între corpusculii lui Negri. Toate aceste formaţiuni sînt caracteristice pentru turbare şi trebuia să ne întrebăm dacă nu se vor găsi şi în alte boale cu virusuri filtrabile, formaţiuni vizibile analoge corpusculilor lui Negri. Încă de mult am constatat că în formele nervoase paralitice ale jigodiei, care poate să prezinte o asemănare chiar cu turbarea, se găsesc în creier şi în măduvă nişte noduli în jurul celulelor nervoase degenerate, întocmai ca în turbare. Apoi Lentz descrie în 1907, chiar în cornul lui Ammon al cîinilor morţi de forma nervoasă a jigodiei, o distrucţiune mare a celulelor nervoase şi în acelaşi timp apariţiunea unor corpusculi semănînd cu cei descrişi de Negri, cu deosebire că sînt mult mai neregulați și fără structură internă, astfel încît Lentz îi privește ca un produs al degenerescenței celulare. Anul trecut un autor italian, Sinegaglia, găsise în cîteva cazuri de jigodie nervoasă alți corpusculi, semănînd de asemenea corpusculilor lui Negri, însă mult mai mari, mai neregulați și cu oarecare structură, semănînd cu aceia care se găsesc și în turbare; însă acești corpusculi nu se găsesc în cornul lui Ammon, ci numai în restul creierului și măduvei.

Am reluat în colaborare cu dl. inspector veterinar Starcovici aceste cercetări și am găsit că pe lîngă aceste două feluri de corpusculi, există un al treilea fel, tot în jigodia nervoasă și care se găsește în celulele nervoase ale cornului lui Ammon ca niște corpi particulari semănînd cu acei ai lui Negri, cu deosebire că sînt mai mari, mai lucioși, că produc o serie de crăpături particulare ale protoplasmei celulare și că au în interior de multe ori niște corpusculi sub formă de bastonașe ascuțite colorîndu-se în albastru prin metoda lui Lentz (fig. 3—5, p). Am găsit în pulmonii animalelor cu jigodie, în interiorul celulelor epiteliale ale bronșiilor, niște corpusculi asemănători descriși asemenea de Sinegaglia, însă ceea ce am mai constatat, e că atare corpusculi există și în pneumonia care însoțește jigodia și anume în celulele alveolare descuamate (fig. 6 și 7, p).

Vedem deci o boală foarte depărtată în aparență de turbare, cu niște formațiuni analoge acelor din turbare. Mai cu seamă într-una din formele jigodiei cu semne care seamănă cu ale turbării, am găsit corpusculi în cornul lui Ammon, care ar putea fi confundați cu acei ai turbării, dacă nu s-ar fi găsit în același timp leziunile pulmonare caracteristice pentru jigodie.

Putem spune că prin aceste cercetări am putut stabili că turbarea nu e o boală cu totul izolată și fără legături cu alte boale cum s-a crezut mai înainte, și devine foarte probabil că există o rudenie între turbare și jigodie. S-ar putea chiar admite că turbarea nu este decît o varietate a jigodiei, care s-a stabilit și s-a diferențiat din vechime ca o boală specială. În general, cele expuse arată că jigodia nu e o boală bine delimitată, ci este probabil că diferitele forme ale boalei să fie produse de diferitele varietăți ale parazitului.

S-ar potrivi bine cu cele cunoscute despre această boală, ca să presupunem că diferitele varietăți ale parazitului se localizează în diferite părți ale organismului cîinelui, producînd cînd forma nervoasă sau cerebrală, cînd forma catarală. Ar fi posibil ca în anumite forme ale boalei să existe mai multe varietăți de paraziți.

Pe lîngă aceasta, fără îndoială că există în această boală și leziuni cerebrale produse prin toxinele microbului. S-ar putea ca acestea să se datorească distrugerii unor celule nervoase și a nucleilor lor, de unde apoi ar putea să rezulte formațiunea unor corpusculi fără structură și poate fără să conțină parazitul invizibil al boalei.

Vor trebui cercetări noi pentru a da o bază mai solidă și acestei posibilități.

Într-o altă ordine de idei, ne-am zis că jigodia este o boală a cățeilor, semănînd mult cu boalele eruptive ale copiilor cum ar fi pojarul, și în adevăr, încă de mult am găsit în pojar, în interiorul celulelor epiteliale bronșiale, niște corpusculi semănînd cu corpusculii găsiți în jigodie. Regret că în timpul din urmă nu am mai avut ocaziunea să examinez această boală, însă cred că nu mă înșel dacă pe baza acestor constatări, admit posibilitatea că există o legătură genetică între pojar și jigodie și că corpusculii găsiți în jigodie sînt caracteristici pentru această boală și în legătură cauzală cu etiologia ei.

Altă boală produsă tot de un virus filtrabil se găsește la porci. și produce niște pierderi economice însemnate în țara noastră. Este *pneumoenterita*, o boală epizootică găsindu-se mai mult la porci tineri, avînd de asemenea puțină asemănare cu oarecare boale eruptive ale copiilor. Tot în colaborare cu dl. Starcovici, am găsit în această boală corpusculi particulari, semănînd cu cei din turbare.

Leziunile boalei fiind anume în pulmoni și în intestine, am reușit să găsim în ambele aceste organe corpusculi particulari. La limita părților necrotice ale intestinului, se întîlnește de obicei în număr mare o formațiune rotundă cu diametrul de un micron, foarte colorabilă cu metoda mea de Ziehl-Gram. Acești corpusculi se găsesc ori în celulele necrotice ori în afară de celule; periferia lor este colorată în roșu-violet , în mijloc au o colorație roză, iar fiecare corpuscul are la periferie, de-a lungul membranei, o parte lungăreață cromatică albastră și cîteodată mai multe atare corpuri, legate între ele prin niște fire fine; acești corpusculi se pot pune în evidență și după metoda lui Lentz, dar după această metodă se colorează mai rar în roșu și în mod omogen. Ne-am convins că acești corpusculi sînt niște spori a căror legătură cu boala este problematică (fig. 10, p și fig. 12). În epiteliul bronșial s-au găsit în regiunile cu pneumonie nişte corpusculi, dar care nu se colorează cu metoda mea, se colorează însă cu metoda lui Lentz, în roz omogen. Aceşti corpusculi sînt de o mărime foarte variată (0,5—2 microni), ei se găsesc în jurul nucleilor în degenerare sau în interiorul lor, dar se constată şi între celule, formînd şiruri mici (fig. 9, p).

Între celulele epiteliale se mai găsesc alte formaţiuni curioase, lungăreţe, ca nişte viermi foarte mici, asupra cărora nu insist aci (fig. 9 şi 10). Cercetări minuţioase au arătat deci, că şi în boala aceasta, pe lîngă virusul filtrabil, se găsesc formaţiuni mai mari, care probabil sînt în legătură de cauzalitate cu acest virus şi deci şi cu această boală. Afară de acestea, s-au găsit încă în mai multe cazuri din diferite judeţe şi alte formaţiuni parazitare particulare. Am vorbit deja de sporii care se găsesc în leziunile intestinale; adăugăm constatarea că în mai multe cazuri s-au găsit în pulmoni şi în intestine nişte helminţi mici (poate *anguilula* sau embrionii altor nematode), în interiorul bronşiilor inflamate, şi ouăle lor în diferite stadii de dezvoltare în ţesutul pulmonar şi intestinal. În interiorul acestor paraziţi, s-au găsit pe alocurea nişte corpusculi mici acidorezistenţi sau eozinofili, semănînd în parte cu sporii, în parte cu corpusculii descrişi în interiorul celulelor. Nu insistăm pentru moment asupra însemnătăţii acestor constatări.

Putem deci să ne rezumăm, că există o serie de boale foarte răspîndite şi importante, însă obscure din punct de vedere al etiologiei lor, produse de virusuri invizibile şi filtrabile, şi în care se găsesc nişte formaţiuni particulare asemănătoare între ele, însă totuşi deosebite pentru fiecare boală. Aceste formaţiuni sînt cel puţin în parte caracteristice şi în legătură intimă cu boala, şi deci, şi cu virusul filtrabil al boalei. Se pare că e o regulă în anume boale cu virus invizibil să existe şi atare formaţiuni, care reprezintă probabil o formă particulară din ciclul de dezvoltare al parazitului boalei. Deocamdată ne vom mulţumi a fi găsit prin aceste formaţiuni un mijloc pentru diagnosticul repede al boalei şi de a fi găsit legături de rudenie între boale foarte diferite în aparenţă.

Ni se deschide deci perspectiva, ca mijloace eficace pentru prevenirea şi combaterea unora din aceste boale, să poată fi întrebuinţate, neapărat cu modificări potrivite, şi pentru celelalte boale aparţinînd aceluiaşi grup important de maladii.

PLANȘA I

Fig. 1. — Cornul lui Ammon al unui ciine turbat, colorat după Mann; mărit 1 : 1500.

n, celulă nervoasă cu nucleul *k*, și cu corpusculii lui Negri *N' N''*, corpusculii fuziformi, *sp*.
n', o celulă mai mică nervoasă cu corpusculi mai mici $N''' - N^{0}$.
n'', celulă nervoasă arătînd degenerescență locală sub influența unor corpusculi nr. VI—VII.
s, o mică celulă rotundă.

Fig. 2. — Din cornul anterior al măduvei unui ciine turbat. Colorațiune Cajal-Giemsa, mărire, 1 : 1000.

Celula nervoasă superioară e cu totul distrusă, abia se vede urma nucleului *k'* și a unor neurofibrile; granulațiuni, *gr*.
n, celula de jos este albastră din cauza neurofibrilelor mult tumefiate care se colorează cu Giemsa, *f'* nucleul degenerat, *k*; granulațiunile fine albastre, *gr*.
ca, capilare; *Z*, celule mici.

Fig. 3, 4 și 5. — Leziunea celulelor din cornul lui Ammon de la un cățel mort de forma nervoasă a jigodiei.

c, celulă nervoasă; *n*, nucleu; *p*, corpusculul; *s*, crăpături caracteristice; *ca*, vas capilar cu globule roșii; *p'h*, corpuscul conținînd formațiuni fuziforme albastre.

Fig. 6. — Epiteliu bronșial în jigodie, mărire 1 : 600.

e, celule epiteliale; *m*, mucus; *p*, corpusculi.

Fig. 7. — Epiteliu bronșial descuamat

cd; celule descuamate conținînd corpusculi *p*; [*f*, neurofibrile].

Fig. 8. — Alveolele inflamate în jigodie, mărire 800.

ea, epiteliu alveolar tumefiat; *r*, vena mică cu globule roșii; *cd*, celule descuamate conținînd corpusculii roșii *p*, *p'*, *p''*.

Fig. 9. — Epiteliu bronșial în pneumoenterita porcilor, colorație după Lentz, mărire 800.

e, celule epiteliale, degenerate;
a, nucleul lor degenerat prezentînd o cantitate de granulațiuni roșii; *p'*, granulațiuni libere; *o*, celulă eozinofilă; *f*, formațiuni particulare intercelulare.

Fig. 10. — Parte necrotică a intestinului, mărire 800.

f, fibră, mase necrotice conținînd o cantitate de granulațiuni roșii acidorezistente colorate cu Ziehl-Gram. Spori *p*.

Fig. 11. — Formațiunile intercelulare de la fig. 9 cu mărire de 1500.

Fig. 12. — Sporii de la fig. 10, măriți de 1500 ori.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

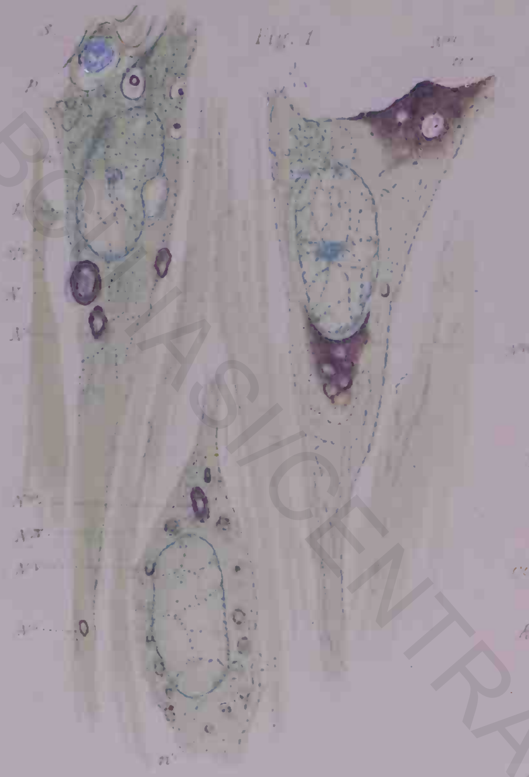


Fig. 1

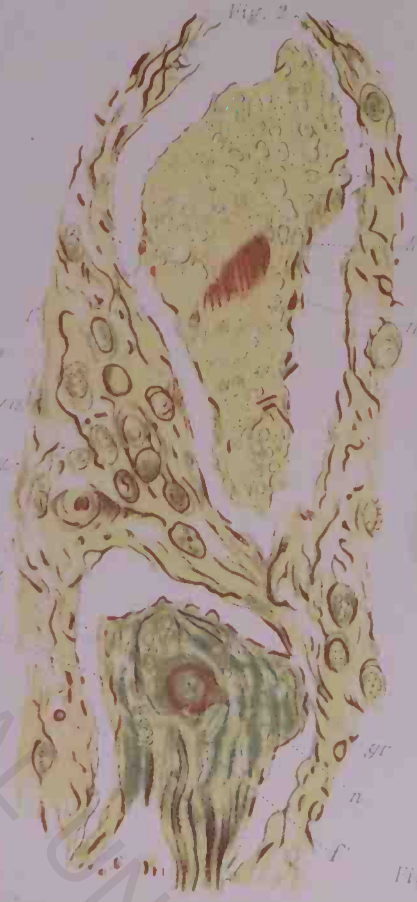


Fig. 2
gr
N
n
f
ca
k
gr
n
f

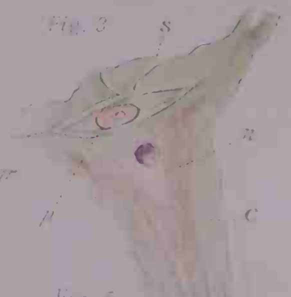


Fig. 3

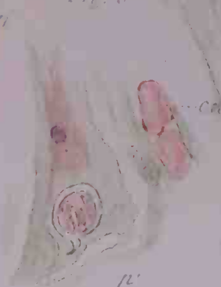


Fig. 5

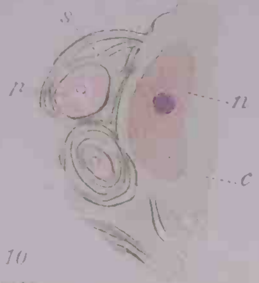


Fig. 4

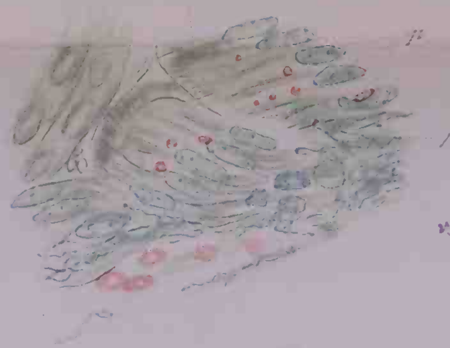


Fig. 7

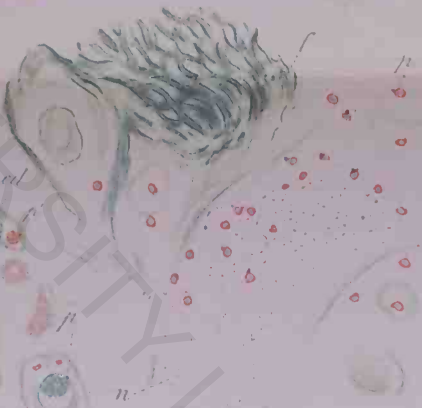


Fig. 10

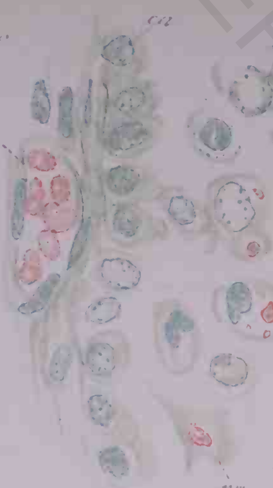


Fig. 8

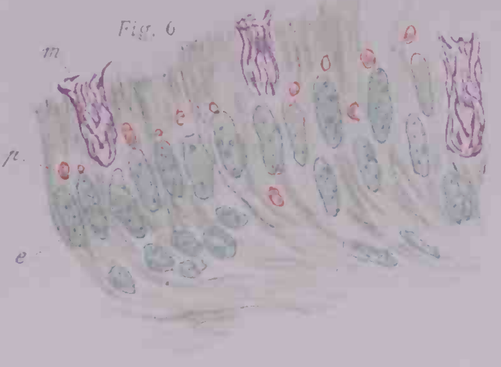


Fig. 6

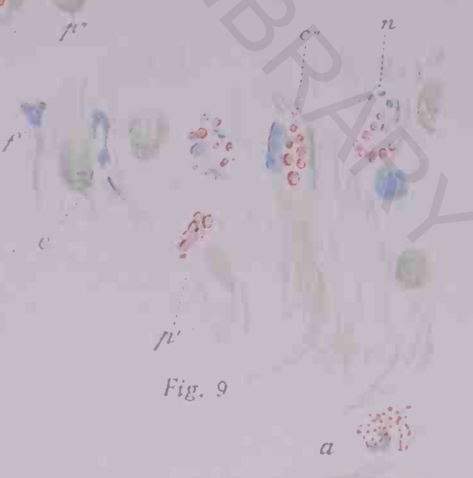


Fig. 9

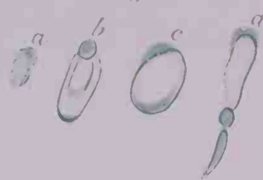


Fig. 11

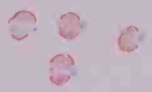


Fig 12

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IASI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

STUDIU ASUPRA SERULUI NOSTRU ANTIDIFTERIC

I

SERUL NOSTRU ANTIDIFTERIC ŞI REZULTATELE ÎNTREBUINŢĂRII SALE

Istoria descoperirii seroterapiei, precum şi a introducerii şi aplicării serului antidifteric în ţară, constituie unul din capitolele cele mai interesante din istoria ridicării Romîniei pe terenul ştiinţei.

Sînt departe de a afirma că înaintea venirii mele în ţară nu ar fi existat savanţi de mare valoare ştiinţifică. Dacă venirea mea a schimbat ceva în această privinţă, este că ştiinţa medicală de la venirea mea a devenit cunoscută în străinătate şi mai cu seamă graţie descoperirilor noastre făcute pe terenul bacteriologiei, anatomiei patologice şi medicinei experimentale, ştiinţa romînă a putut intra în concurenţă cu ştiinţa apuseană şi în această ştiinţă internaţională, Romînia a putut să-şi cîştige un loc de onoare.

Una din descoperirile cele mai importante făcute în ţară este aceea a seroterapiei, însă din cauză că ţara noastră mică abia se ridicase din starea sa de ţară incultă şi orientală, şi ca atare nu impunea îndestul ţărilor apusene, pînă în ziua de astăzi ne luptăm pentru recunoaşterea acestei descoperiri romîne din partea străinătăţii. Am arătat cu altă ocaziune cum încetul cu încetul meritul nostru în descoperirea seroterapiei, care este privită ca una din faptele cele mai mari şi cele mai salutare ale secolului trecut, tinde să fie recunoscut.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Puţin timp după această descoperire, Behring descoperă serul antidifteric şi noi am fost printre cei dintii care am studiat acest ser şi l-am întrebuinţat la om. În acest timp, am găsit şi metoda cea mai bună de a prepara serul, metodă adoptată astăzi în toate institutele şi fabricile din străinătate, unde se prepară ser antidifteric. Această descoperire constă în stabilirea faptului că toxina antidifterică, amestecată cu antitoxină, nu numai că devine inofensivă, dar acest amestec inofensiv posedă proprietăţi imunizante însemnate. Cu alte cuvinte, putem imuniza contra boalelor infecţioase, printr-un amestec de ser şi de toxină. Această descoperire a fost întrebuinţată de mine în difterie şi turbare, şi după mine de toate institutele, de Behring, de Löffler, de Koch, de Roux şi Martin, anume pentru prepararea cailor destinaţi a da serul; mai înainte, prepararea serului era anevoioasă, astăzi graţie descoperirii mele, caii nu mai mor în timpul preparării şi dau repede un ser de mare valoare.

Cred că nu este fără folos şi că va forma o pagină instructivă în istoria civilizaţiunii noastre, să descriu aici luptele eroice, *adevărată epopee a serului antidifteric în ţara noastră,* precum şi toate modificările şi perfecţionările pe care le-a încercat prepararea acestui ser.

Pe cînd în ţările apusene, industria privată a acaparat prepararea acestui ser care a raportat fabricanţilor milioane, eu am preparat de la început acest ser în mod gratuit pentru toată populaţia rurală şi săracă, fiind ajutat de guvern cu o sumă cu totul insuficientă, astfel incît eram nevoit să întrebuinţez o parte din bugetul institutului şi din veniturile mele personale, pentru prepararea lui. Întradevăr, am căutat să inund ţara cu o mare cantitate de ser, căci este de cea mai mare importanţă ca o persoană care se îmbolnăveşte de difterie, să găsească în orice colţ al ţării, imediat, serul pentru a se vindeca, căci serul aplicat în prima zi după începutul boalei dă rezultatele cele mai sigure.

Ţara noastră a fost unica în lume care a priceput această necesitate de a da serul gratis şi în mod abundent, ceea ce abia acum s-a resimţit ca o necesitate imperioasă, de către celelalte state civilizate.

Însă guvernele acestor ţări s-au deşteptat prea tîrziu şi ele recunosc astăzi că au pierdut momentul cînd ar fi putut pune mîna pe ser. Astăzi, în străinătate, serul se găseşte în mîini sigure, se vinde scump la populaţie, şi guvernele nu dispun de mijloace suficiente pentru a cumpăra serul necesar pentru populaţia săracă.

La noi în ţară institutul furnizează statului aproape 30 000 doze de ser, fiind subvenţionat cu suma minimală, precum zice Ehrlich, de 11 000 lei anual. Oricine poate să priceapă că suma de 11 000 lei anual nu este suficientă pentru a prepara 30 000 doze de ser, căci pentru aceasta trebuiesc cel puţin 20 de cai şi peste 1000 de cobai pe an. Anuităţile sumei pentru întreţinerea a 20 de cai şi costul a 5 cai noi anual, fac 3000 lei. Hrana cailor costă 12 000 lei, 1000 cobai cu întreţinerea lor costă 2500 lei, servitorii necesari pentru îngrijirea cailor 2500 lei, aparte instrumente, sticlărie, chimicale 3000 lei etc. Trebuie deci cheltuiţi 24 500 lei. Selecţiunea cailor, pentru a obţine un ser foarte tare, ar costa încă 10 000 lei, căci trebuie ţinut un număr mai mare de cai, din care se face selecţiunea. Aceste doze ar costa statul, dacă le-ar cumpăra din străinătate, peste 110 000 lei, astfel *încît institutul nostru aduce statului un cîştig anual de aproape 100 000 lei, numai prin prepararea serului.*

Bugetul întreg al institutului fiind inferior acestei sume, putem afirma deci, că *pentru cel mai mare institut ştiinţific şi universitar din Romînia, statul nu cheltuieşte nimic,* din contră, acest institut dă încă statului un venit considerabil.

Pentru a putea obţine acest rezultat, personalul institutului face cele mai mari sacrificii: doctori în medicină din cei mai distinşi, cu o leafă lunară de 100 pînă la 300 lei, lucrează zi şi noapte pentru prepararea acestui ser.

Este adevărat că guvernul a acordat, după multe lupte, şi un mic venit din vînzarea serului. Se pricepe că într-o ţară, unde aproape toată lumea găseşte ser gratuit, nu se cumpără mult ser. Se vinde ser pentru aproape 10 000 lei pe an. Din această sumă, 40% este vărsat la stat şi ceea ce rămîne este împărţit la personalul institutului, care a lucrat mai înainte cu totul gratuit, cu leafă numai pentru partea didactică a institutului şi care leafă era abia suficientă pentru a scăpa aceşti tineri savanţi din mizerie; aveau o leafă mai mică decît primeşte astăzi cel din urmă servitor. Acest personal dispune astăzi de 200—500 lei leafă.

Această mizerie, acest venit de 6000 lei anual împărţit la personalul institutului, a fost privit de guvern şi de persoane rău informate ca o sursă de bogăţii fantastice.

Se zice că institutul nostru şi eu personal, am avea venituri de 100 000 lei anual din vînzarea serului, şi anume, această legendă, Puţin timp după această descoperire, Behring descoperă serul antidifteric şi noi am fost printre cei dintîi care am studiat acest ser şi l-am întrebuinţat la om. În acest timp, am găsit şi metoda cea mai bună de a prepara serul, metodă adoptată astăzi în toate institutele şi fabricile din străinătate, unde se prepară ser antidifteric. Această descoperire constă în stabilirea faptului că toxina antidifterică, amestecată cu antitoxină, nu numai că devine inofensivă, dar acest amestec inofensiv posedă proprietăţi imunizante însemnate. Cu alte cuvinte, putem imuniza contra boalelor infecţioase, printr-un amestec de ser şi de toxină. Această descoperire a fost întrebuinţată de mine în difterie şi turbare, şi după mine de toate institutele, de Behring, de Löffler, de Koch, de Roux şi Martin, anume pentru prepararea cailor destinaţi a da serul; mai înainte, prepararea serului era anevoioasă, astăzi graţie descoperirii mele, caii nu mai mor în timpul preparării şi dau repede un ser de mare valoare.

Cred că nu este fără folos şi că va forma o pagină instructivă în istoria civilizaţiunii noastre, să descriu aici luptele eroice, *adevărată epopee a serului antidifteric în ţara noastră,* precum şi toate modificările şi perfecţionările pe care le-a încercat prepararea acestui ser.

Pe cînd în ţările apusene, industria privată a acaparat prepararea acestui ser care a raportat fabricanţilor milioane, eu am preparat de la început acest ser în mod gratuit pentru toată populaţia rurală şi săracă, fiind ajutat de guvern cu o sumă cu totul insuficientă, astfel încît eram nevoit să întrebuinţez o parte din bugetul institutului şi din veniturile mele personale, pentru prepararea lui. Într-adevăr, am căutat să inund ţara cu o mare cantitate de ser, căci este de cea mai mare importanţă ca o persoană care se îmbolnăveşte de difterie, să găsească în orice colţ al ţării, imediat, serul pentru a se vindeca, căci serul aplicat în prima zi după începutul boalei dă rezultatele cele mai sigure.

Ţara noastră a fost unica în lume care a priceput această necesitate de a da serul gratis şi în mod abundent, ceea ce abia acum s-a resimţit ca o necesitate imperioasă, de către celelalte state civilizate.

Însă guvernele acestor ţări s-au deşteptat prea tîrziu şi ele recunosc astăzi că au pierdut momentul cînd ar fi putut pune mîna pe ser. Astăzi, în străinătate, serul se găseşte în mîini sigure, se vinde scump la populaţie, şi guvernele nu dispun de mijloace suficiente pentru a cumpăra serul necesar pentru populaţia săracă.

La noi în ţară institutul furnizează statului aproape 30 000 doze de ser, fiind subvenţionat cu suma minimală, precum zice Ehrlich, de 11 000 lei anual. Oricine poate să priceapă că suma de 11 000 lei anual nu este suficientă pentru a prepara 30 000 doze de ser, căci pentru aceasta trebuiesc cel puţin 20 de cai şi peste 1000 de cobai pe an. Anuităţile sumei pentru întreţinerea a 20 de cai şi costul a 5 cai noi anual, fac 3000 lei. Hrana cailor costă 12 000 lei, 1000 cobai cu întreţinerea lor costă 2500 lei, servitorii necesari pentru îngrijirea cailor 2500 lei, aparte instrumente, sticlărie, chimicale 3000 lei etc. Trebuie deci cheltuiţi 24 500 lei. Selecţiunea cailor, pentru a obţine un ser foarte tare, ar costa încă 10 000 lei, căci trebuie ţinut un număr mai mare de cai, din care se face selecţiunea. Aceste doze ar costa statul, dacă le-ar cumpăra din străinătate, peste 110 000 lei, astfel *încît institutul nostru aduce statului un cîştig anual de aproape 100 000 lei, numai prin prepararea serului.*

Bugetul întreg al institutului fiind inferior acestei sume, putem afirma deci, că *pentru cel mai mare institut ştiinţific şi universitar din Romînia, statul nu cheltuieşte nimic,* din contră, acest institut dă încă statului un venit considerabil.

Pentru a putea obţine acest rezultat, personalul institutului face cele mai mari sacrificii: doctori în medicină din cei mai distinşi, cu o leafă lunară de 100 pînă la 300 lei, lucrează zi şi noapte pentru prepararea acestui ser.

Este adevărat că guvernul a acordat, după multe lupte, şi un mic venit din vînzarea serului. Se pricepe că într-o ţară, unde aproape toată lumea găseşte ser gratuit, nu se cumpără mult ser. Se vinde ser pentru aproape 10 000 lei pe an. Din această sumă, 40% este vărsat la stat şi ceea ce rămîne este împărţit la personalul institutului, care a lucrat mai înainte cu totul gratuit, cu leafă numai pentru partea didactică a institutului şi care leafă era abia suficientă pentru a scăpa aceşti tineri savanţi din mizerie; aveau o leafă mai mică decît primeşte astăzi cel din urmă servitor. Acest personal dispune astăzi de 200—500 lei leafă.

Această mizerie, acest venit de 6000 lei anual împărţit la personalul institutului, a fost privit de guvern şi de persoane rău informate ca o sursă de bogăţii fantastice.

Se zice că institutul nostru şi eu personal, am avea venituri de 100 000 lei anual din vînzarea serului, şi anume, această legendă,

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

care ar fi putut fi rectificată printr-o simplă informaţie de la Ministerul Culturii sau de la Curtea de Conturi, face astăzi obiectul unor critici infamante, unor nimiciri şi unor calomnii asupra serului nostru.

Dar epopeea serului a avut şi cîntări glorioase...

Cînd am început seroterapia acum 18 ani la noi în ţară, în Moldova copiii mureau cu miile şi în multe ţinuturi toţi copiii au murit de difterie, astfel încît la recrutare nu mai erau tineri şi lipseau braţe pentru agricultură.

Aceste ţinuturi au fost repopulate prin întrebuinţarea serului nostru şi populaţia singură aleargă astăzi la primele semne de boală pentru a cere injecţiile mîntuitoare. Înainte de întrebuinţarea serului mortalitatea era de 50—70%; cîţiva ani după întrebuinţarea serului (1898), mortalitatea a scăzut la 10%.

Cu toate acestea, pe atunci, unii medici din ţară, induşi în eroare de nişte pseudosavanţi din străinătate, au început o campanie în contra serului, zicînd că copiii pot muri din cauza injecţiilor cu ser. Însă graţie bunului simţ al medicilor romîni şi fiind mult ajutat de presă, care totdeauna a luat partea institutului în contra multiplelor atacuri la care era tot mereu expus din partea ignoranţilor, invidioşilor şi şarlatanilor, ştiinţa şi serul au triumfat şi de astădată.

Pe cînd înaintea epocii serului, eu şi institutul nostru am fost mult combătuţi de către o parte din medici şi de profesori, succesele serului au cîştigat recunoaşterea aproape a tuturor medicilor, şi nu una din celebrităţile noastre medicale din acuzator a devenit părtaş.

În mai multe rînduri, aceşti tineri venind din străinătate au căutat să formeze un curent de ştiinţă străină şi au căutat prin diferite mijloace să compromită tînăra ştiinţă romînă, a cărei fortăreaţă mai tare a fost Institutul de bacteriologie. Este natural că acest curent străin a atacat în prima linie serul nostru; iar s-a vorbit de sumele fabuloase ce am cîştigat prin vînzarea serului.

Într-adevăr, am vîndut ser şi în străinătate, care cerea cu multă insistenţă serul nostru, însă sumele intrate erau neînsemnate, una la două mii lei pe an, căci cu mijloacele noastre restrînse nu puteam satisface cererile.

Cu toate acestea, guvernul a găsit bine să se interzică vînzarea serului în străinătate.

În ce priveşte venitul din vînzarea serului, un ministru al instrucţiunii publice vorbea din nou de sute de mii de lei venituri anuale ce ar cîştiga personalul institutului cu serul, şi voia să se ia dreptul de a vinde serul; am declarat însă, şi declar şi astăzi, că nu voi renunţa niciodată la acest mic beneficiu, care nu este de 100 000, ci de 6000 lei pe an, căci nu pot tolera ca personalul institutului să trăiască în cea mai mare mizerie, şi am acest drept, ca descoperitor al serului şi al metodei astăzi întrebuinţată în toată lumea pentru prepararea serului. Apoi, personalul Institutului de bacteriologie nu face clientelă şi sacrifică tot timpul său liber *preparării serului, care aduce statului un venit de 100 000 lei.*

În fine, ministerul a cedat şi s-au reglementat din nou drepturile personalului institutului de a percepe 60% din aceste mici venituri.

Anul 1900 a fost un an de glorie pentru serul nostru. La Congresul Internaţional de Igienă de la Paris, am expus metoda mea rapidă şi economică de preparare a serului, am arătat cum inundăm ţara în mod gratuit cu ser, că mortalitatea de difterie a scăzut de la 70% la 10—13%; am arătat în fine, rezultatele obţinute cu ser preventiv şi comunicarea mea a fost primită de congres printr-o explozie de entuziasm, pe care nu l-a obţinut nici Roux, nici Ehrlich, nici Löffler, care au luat de asemenea parte la discuţie. Savanţii romîni, care au asistat la această şedinţă, mi-au mulţumit cu lacrămi în ochi pentru succesul obţinut de ştiinţa romînă.

De aici înainte pînă în anii din urmă, serul nostru a putut să-şi exercite în linişte opera sa salutară, însă duşmanii şi invidioşii institutului n-au dezarmat; au căutat în secret să-şi procure arme noi în contra institutului şi a serului nostru.

Într-adevăr, faţă de cererile multiple de ser, cantitatea serului obţinut cu suma cu totul insuficientă care ni s-a pus la dispoziţie, a fost cîteodată insuficientă; s-a întîmplat să nu avem întotdeauna destul ser, am cerut deci neîncetat augmentarea subvenţiunii, însă numai în anul trecut s-a sporit subvenţia la 15 000 lei, sumă de asemenea insuficientă, considerînd că cu această sumă trebuia să se furnizeze ser cu o valoare de peste 110 000 lei. Dar adversarii noştri nu se preocupau de această împrejurare şi ne învinuiau că nu dăm serul necesar şi că copiii mor din cauza noastră. Însă aceste plîngeri erau cu totul injuste, căci cauza a fost că bolnavii de difterie s-au descoperit şi s-au injectat de multe ori prea tîrziu.

S-a mai zis că serul nu este steril şi că ar produce abcese. Nici această acuzare nu este justificată, căci nu serul, ci cîteodată mîna sau seringa agentului sanitar, care de multe ori injectează serul nu sînt sterile şi au produs poate, în cazuri cu totul excepţionale, cîte o roşeaţă trecătoare. Cauza pentru care cîteva flacoane de ser trimise în străinătate au conţinut microbi, e că acest ser a fost rău impachetat şi că probabil în institutul de la Copenhaga nu s-au luat precauţiunile necesare la deschiderea şi examinarea flacoanelor.

A intervenit însă un alt fapt, care a procurat arme adversarilor noştri.

Într-adevăr de 3 ani încoace, s-a ivit o epidemie gravă de difterie în Rusia, în Polonia, în România şi în partea de răsărit a Germaniei. Serul antidifteric, chiar şi cel mai tare, a rămas de multe ori fără efect faţă de această epidemie; astfel la Petersburg, mortalitatea de difterie, cu toate injecţiunile de ser din Germania, a fost de peste 50%. Asemenea, oraşele din răsăritul Germaniei, Königsberg, Gumbinnen etc., au avut în anii trecuţi o mortalitate de difterie de 22—60%; însă acolo nimeni nu a dat vina pe ser; aici însă, ridicarea neînsemnată a mortalităţii de la 10% la 13% aproximativ (15% împreună cu cazurile netratate cu ser), a dat ocazie doctorilor să ţipe că serul nostru e rău.

Degeaba medicii de copii şi mai cu seamă dr. Marinescu, care tratează la spitalul de copii cel mai mare număr de difterici, arată că la noi chiar cea mai grea epidemie de difterie cedează în urma unui tratament sistematic şi abundent; el nu dă, în anul 1910, pentru cazurile de anghină difterică tratate cu ser, o mortalitate mai mare decît 0,37%. Însă chiar şi aceste rezultate admirabile au fost falsificate în mod revoltător pentru a mări dosarul de încriminări al acelor medici nedemni. Calomniatorii serului au profitat anume de o dezorientare a persoanei care a socotit procentualitatea în rapoartele d-lui Marinescu; iar pe de altă parte, aceşti ignoranţi mai afirmă că sutele de cazuri vindecate ar fi numai cazuri de difterie benignă. Se ştie însă că la noi, difteria nu e benignă, ci foarte malignă, cu o mortalitate de 40—70%. Epidemii de difterie benignă nici nu există şi dl. Marinescu s-a încredinţat în fiecare caz că era difterie adevărată!!

Într-adevăr, au fost în anul 1910, 282 cazuri de anghină difterică, în parte foarte grave, cu o mortalitate de 0,37% şi 56 cazuri de crup difteric, care totdeauna sînt foarte grave, cu o mortalitate de 10%; afară de aceasta, au mai fost cîteva cazuri neglijate de crup difteric cu gangrenă, cu o mortalitate de 77,7%. Mortalitatea totală, fără muribunzii injectaţi, a fost de 7,75%. *Deci mortalitatea la noi este mult inferioară mortalităţii din spitalele de copii din străinătate.* Calom-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

niatorii serului însă au cutezanța de a afirma că mortalitatea ar fi de 77%. În cele din urmă, unul din acești medici, ca un conspirator, a adunat în secret fără știrea directorului general și fără să fie de față vreun reprezentant al institutului nostru, probe de ser, în parte învechit, și l-a trimis rău împachetat la diferite institute din străinătate spre examinare; rezultatul a fost că serul trimis avea 500—1000 unități imunizante, însă examinînd din nou serul acelor cai de la care provenea serul trimis în străinătate, am aflat că serul nostru are o valoare dublă, adică de 1000—2000 unități. Același ser a fost apoi examinat din nou la Institutul de controlarea serului german al lui Ehrlich și s-a găsit un rezultat identic cu al nostru. Am arătat deci, că serul trimis în străinătate a fost astfel păstrat și trimis, încît și-a pierdut o parte din forța sa și deci ar fi putut să discrediteze institutul nostru și numele meu înaintea străinătății.

În același timp, dușmanii noștri au căutat să compromită serul nostru și în țară, organizînd o nouă campanie în contra lui.

Pe lîngă ignoranța cea mai revoltătoare și neadevăruri pe care numai un necunoscător al științei, instigat de niște medici de rea credință le-a putut susține, s-au răspîndit și unele afirmări mai serioase, deși greșite, care trebuiesc examinate și combătute în mod științific, și acesta este scopul principal al acestei comunicări.

1. Adversarii mei afirmă că serul nostru ar fi prea slab, adică nu ar avea decît 500—1000 unități. Am arătat că acest lucru nu este adevărat și că *serul nostru are peste 1100 pînă la 2080 unități, precum am constatat aceasta și noi și celebrul savant Ehrlich de la Frankfurt, la care am trimis în martie al anului curent, sub controlul oamenilor de încredere, ser de la aceiași cai, de la care a fost trimis de către calomniatorii serului nostru.*

Însă cred că, dacă serul ar avea chiar 500 pînă la 1000 de unități, serul nu ar fi prea slab.

O cantitate imunizantă este cantitatea serului care împiedică activitatea unei cantități de toxină difterică, care omoară 100 de cobai de 250 grame fiecare. Cum valoarea serului se socotește după greutatea corpului unui animal foarte sensibil pentru difterie, putem zice că o unitate de ser vindecă 25 kilograme de animal, un ser de 500 unități va salva deci o cantitate de 12 500 kilograme de animal. Un copil difteric care cîntărește 20—30 kilograme, va fi deci sigur vindecat prin 500 de unități.

Într-adevăr, cercetările noastre au arătat că orice caz de difterie la animal, dacă se tratează în prima zi a boalei, se vindecă printr-o cantitate de ser, care corespunde cu 500 unităţi aplicate la copil.

Dacă însă animalul se tratează a 2-a zi sau mai tîrziu după începutul boalei, nici 500 unităţi, nici 5000 unităţi nu mai scapă animalul de moarte.

Cu alte cuvinte, este egal dacă am injecta la un caz simplu şi proaspăt 1000 sau 5000 unităţi, copilul se va vindeca. Deosebirea este mai cu seamă preţul, căci spre exemplu 500 unităţi costă în Germania 75 pfenigi, iar 5000 unităţi costă 8 mărci.

Şi în străinătate s-au făcut aceste cercetări şi s-a ajuns la acelaşi rezultat, astfel că în cea din urmă publicaţie asupra acestei chestiuni, Beyer[1]) a ajuns la concluzia că: *cererea ca să se aplice un număr mare de unităţi în tratamentul difteric nu este decît un lux, avînd şi dezavantajul de a fi foarte scump, astfel ca omul sărac să nu poată fi tratat împotriva difteriei.*

Totul în tratamentul difteriei nu este deci întrebuinţarea unui ser forte, *ci aplicarea lui imediat după apariţia boalei.*

Insuccesele nu sînt deci datorite slăbiciunii serului, ci întîrzierii injecţiunii.

Într-adevăr, toţi autorii serioşi (Ehrlich, Behring, Wernicke, Hoesch etc.) admit că 1000 unităţi intramusculare sînt suficiente în cazurile de difterie simplă şi la începutul boalei.

Dar trebuie să ne întrebăm ce să facem dacă bolnavul se descoperă mai tîrziu sau dacă diagnosticul de difterie se pune tîrziu, după 3 sau mai multe zile.

În acest caz, neapărat, trebuiesc date doze mai mari de ser.

Cercetările din urmă ale lui Hoesch[2]) *au arătat că cea mai mare cantitate de ser, care are efect în aceste cazuri, este de 4000 unităţi.* Dacă dăm o doză cu mai multe unităţi, cazurile care nu s-au vindecat cu 4000 unităţi, nu se vindecă nici cu 10 000, nici cu 20 000 unităţi. Este deci inutil a întrebuinţa deodată doze mai mari.

Această cantitate de 4000 unităţi se obţine prin 2—4 doze din serul nostru.

Cu alte cuvinte, la începutul boalei, de obicei o singură doză vindecă copilul; dacă însă febra nu scade, a doua zi trebuie repetată injecţiunea, însă cu 2 sau 3 doze.

Dacă copilul are o difterie gravă şi a fost descoperit numai după mai multe zile de boală, trebuiesc injectate deodată 2—3 doze de ser, care vor fi repetate zilnic pînă la vindecare. Acest procedeu este recomandat de Behring[1]).

---

[1]) Deutsche Med. Wochenschr., dec. 1912 (N.A.).

[2]) Hoesch, Med. Wochenschr., 1912.

În acest fel au fost trataţi copiii de către dr. Marinescu, care a obţinut o mortalitate de 0,37% pentru anghina difterică, cea mai mică mortalitate obţinută în lumea întreagă şi 7,75% pentru toate cazurile tratate (cu excepţia muribunzilor injectaţi).

În adevăr, în spitalele de copii de la Berlin, în spitalul Friedrichsheim, mortalitatea în anul 1909 a fost de peste 16%, iar în spitalul Augusta Victoria, mortalitatea de difterie a fost în anii din urmă de 17—15%. În spitalul Hamburg-Eppendorf, în anul 1907, mortalitatea diftericilor a fost de 18,7%; în anul 1908, 20,4%; în anul 1909, 14,3%.

Dar, zic adversarii noştri, în străinătate se întrebuinţează doze mult mai mari! Aşa este, sau mai bine zis, aşa a fost pînă deunăzi, dar astăzi lumea a revenit în mare parte de la aceste doze foarte mari, şi alţi autori bănuiesc că acestor doze mari, conţinute într-o mică cantitate de ser, s-ar datori în parte urcarea mortalităţii de difterie în Germania.

O mie de unităţi în 2—3 cc de ser sînt de multe ori insuficiente de a vindeca difteria, pe cînd 1000 de unităţi conţinute în 10 cc de ser, aplicate la începutul boalei sînt cu totul suficiente. Pentru ce acest paradox?

Pentru că în tratarea difteriei, unităţile imunizante nu sînt totul, ci trebuiesc şi alte substanţe necunoscute, conţinute în serul antidifteric.

Deci, dacă dăm orice cantitate de unităţi imunizante într-o cantitate prea mică de ser, tratamentul devine mai puţin eficace.

Toate aceste fapte sînt însă ignorate de detractorii noştri. Aceste persoane, care niciodată n-au preparat ser antidifteric şi ignorează ştiinţa modernă a acestui ser, au însă pretenţia de a face anchetă institutului şi tratează institutul de neglijent şi de neştiinţific.

Am abuzat pînă acum prea mult de indulgenţa d-voastră şi rezerv pentru o altă şedinţă urmarea discuţiunii pur ştiinţifice a serului nostru.

Sper însă, că în această zi memorabilă va fi terminată pentru totdeauna epopeea serului nostru antidifteric. Sper că de aci înainte, institutul nostru şi serul vor fi cîştigat pentru totdeauna încrederea naţiunii, şi că în viitor detractorii institutului nostru vor fi trataţi cu dispreţ de orice bun romîn.

---

[1]) Kolle-Wassermann, *Immun. bei Diphterie*, 1908 (N.A.).

Domnilor şi doamnelor, ce credeţi că s-ar întîmpla cu persoane în funcţiuni publice sau mandatari ai Franţei, care ar încerca ca în cercul lor de activitate să înjosească şi să distrugă Institutul Pasteur? Aceşti indivizi, aceşti funcţionari, ar fi stigmatizaţi de orice francez ca trădători, care se ating de ceea ce Franţa are mai valoros şi mai sfînt.

Departe de mine de a compara institutul nostru cu Institutul Pasteur; Institutul Pasteur are ca fondator pe Pasteur, Institutul Pasteur dispune de milioane, Institutul Pasteur are la activul său descoperirea tratamentului antirabic şi prepararea serului antidifteric; dar să nu uite nici un romîn că azi tratamentul antirabic se face la celebrul Institut Pasteur de la Paris după metoda noastră, întrebuinţîndu-se serul antirabic descoperit de mine şi că serul antidifteric se prepară la Institutul Pasteur de la Paris, folosindu-se metoda descoperită de mine, la modestul nostru institut de la porţile Orientului.

II

PRIORITATEA DESCOPERIRII SEROVACCINURILOR ŞI A CELUI AL DIFTERIEI

În şedinţa academiei din 22 martie, am expus metoda mea de preparare, precum şi rezultatul întrebuinţării serului antidifteric.

Am văzut că serul nostru posedă aproape acelaşi titru ca şi diferitele seruri utilizate în Germania, adică 1500—2000 unităţi antitoxice, în timp ce în alte ţări, ca în America, se întrebuinţează ser mult mai puternic. Totuşi rezultatele noastre în tratamentul difteriei nu sînt inferioare rezultatelor din ţările unde se întrebuinţează cantităţi mult superioare de antitoxină.

În general, rezultatele noastre par a fi mai bune decît cele obţinute în Germania şi în Rusia. Astfel, de exemplu, în spitalele din Germania mortalitatea copiilor atinşi de difterie este de 12—16%, pe cînd, în spitalul de copii din Bucureşti, mortalitatea se menţine între 7,75—8%, şi aceea a spitalului de copii din Iaşi arată în 1936 la difterici, o mortalitate de 4,15%.

Acest rezultat depinde de diferite circumstanţe.

În primul rînd, întrebuinţînd ser care conţine o mare cantitate de unităţi, se dă de obicei un oarecare număr de unităţi într-o cantitate mică de ser, ceea ce, după părerea mea, constituie o eroare, deoarece serul, în afară de antitoxină, trebuie să conţină şi alte substanțe binefăcătoare. Astfel, în Germania, o mie de unități sînt întrebuințate, de obicei, cuprinse în 3—4 unități de ser, pe cînd noi dăm 1500—2000 unități, cuprinse în 10—15 cc de ser.

Procedeul nostru este în același timp mai economic. Sîntem siliți într-adevăr, să lucrăm cu cea mai mare economie, căci statul nu ne acordă decît 11 000—15 000 de lei pe an și ne obligă să-i furnizăm pentru această sumă, aproape 30 000 de doze de ser.

Roux, Martin, Crouveilhier, Belfanti, dar mai ales Krause și colaboratorii săi, au căutat substanțe active existînd în ser, în afară de antitoxine.

Unii autori afirmă într-adevăr, că au găsit astfel de substanțe, pe cînd cercetările altora nu au avut rezultat pozitiv.

Totuși, trebuie să presupunem existența unor astfel de substanțe eficace în ser, deoarece altfel, nu s-ar putea explica, la unele animale, efectul unui ser sărac în antitoxine, care poate fi mai eficace decît un ser conținînd o cantiate mult superioară de antitoxine.

Într-adevăr, Krause și Schwoner au arătat că la animalele lor, un ser antitoxic slab s-a arătat mai eficace decît un ser mai puternic, totuși aceste cercetări au fost contestate.

Se spunea mai ales că, dacă se injectează animalele în vene sau peritoneu, ne putem convinge că este un raport direct între imunitate și cantitatea de unități antitoxice.

Mi se pare că această obiecțiune nu este întemeiată, căci tocmai în aceste cazuri de injecții intravenoase, Krause și elevii săi au obținut rezultate contrarii. Dar, chiar dacă rezultatele lui Krause s-ar raporta numai la injecțiile subcutanate, ar trebui să ținem seamă de ele, din moment ce ele dovedesc că, prin acest procedeu, 70 de unități vindecă animalul mai bine decît 600 de unități. Krause explică acest rezultat paradoxal, presupunînd că unitățile antitoxice nu au totdeauna aceeași valoare și că există unități mai avide pentru toxina difterică și altele mai puțin avide.

S-a stabilit și un alt fapt, care intervine în vindecarea difteriei și anume, fagocitoza. Astfel, mai mulți autori au descoperit că o cantitate prea mare de unități împiedică fagocitoza.

Nici prezența microbului difteriei nu trebuie considerată fără importanță în vindecarea maladiei.

Înainte de descoperirea mea a prezenței bacililor difteriei în organele interne, se putea face abstracție de microb, dar din moment ce am dovedit că acest microb se găsește în ganglionii pulmonilor, splină etc., trebuie să căutăm să distrugem nu numai toxina, dar, în acelaşi timp, microbii care invadează organismul.

Din nenorocire, pînă în prezent, cercetările noastre, ca şi acelea ale altor savanţi, n-au fost încurajatoare în această direcţie. Am obţinut substanţe bactericide, dar avînd o acţiune prea slabă pentru a omorî bacilii care se găsesc în profunzimea organismului. Trebuie deci să renunţăm pentru moment la descoperirea unor astfel de substanţe active, care există fără îndoială, în serul nostru.

Deci, efectul se explică în cazuri foarte grave, care rezistă la tratamentul cu 30 000—60 000 de unităţi antitoxice şi care se vindecă prin doze de 10 000—25 000 de unităţi conţinute într-o mare cantitate de ser, printr-o substanţă necunoscută (x), a serului nostru.

Astfel, doctorul Marinescu a vindecat cazuri disperate prin injecţia de 10—25 doze, adică prin 300 cc de ser, în timp ce astfel de cazuri rezistă la injecţii de 60 000 de unităţi, conţinute în 30—60 cc ser. Este foarte probabil că în aceste cazuri, decisivă este cantitatea de ser. Se poate trage concluzia din aceste experienţe că, chiar o cantitate mică de unităţi, dar conţinută într-o cantitate mare de ser, poate fi mai eficace decît o cantitate mare de unităţi, într-o cantitate mică de ser.

Aceste experienţe au avut şi un alt rezultat important, demonstrînd că se poate injecta copiilor o cantitate mare de ser, fără neajunsuri. Se bănuia într-adevăr, înaintea acestor experienţe, că dozele mai mari de ser sînt mai vătămătoare decît cantităţile mici. Dar rezultatele statistice din ultimii ani au arătat că, cu toată administrarea de cantităţi sporite de antitoxine conţinute în cantităţi mici de ser, mortalitatea difteriei a devenit mai mare, de asemenea şi numărul cazurilor de maladie serică. Rezultă din aceasta că marile doze de antitoxină nu sînt mai eficace decît dozele mijlocii şi că micile cantităţi de ser produc de asemenea maladia serică. Experienţele noastre personale au ajuns la aceleaşi rezultate. Am constatat că 5 cc de ser au produs uneori această uşoară maladie, pe cînd adesea, injectarea a 300 cc ser antidifteric, antitetanic sau antistreptococic nu a fost urmată de această complicaţie. Tot astfel, E. Roux, directorul Institutului Pasteur din Paris, declară că injectarea chiar de cantităţi mari de ser este absolut inofensivă. Mai rezultă din procedeul nostru că antisepticele în cantitate mică pe care le conţine serul nostru sînt de asemenea inofensive. Adăugarea unui antiseptic este chiar obligatorie în Germania. Ea este cu atît mai necesară la noi, unde morva este foarte răspîndită printre cai şi se ştie că microbul morvei poate exista în sîngele cailor în aparență sănătoși. Cantitatea mică de tricrezol (0,4%) pe care o conține serul nostru este totuși suficientă pentru a omorî bacilul morvei.

În afară de această calitate, tricrezolul mai are și proprietatea de a conserva serul, și mai contribuie și la vindecarea maladiei. Întrucît eu am dovedit că 300 cc chiar de ser tricrezolat nu produce la copii nici un efect toxic, este evident că o cantitate de 15—30 cc, care se injectează de obicei copiilor difterici, nu poate avea o acțiune vătămătoare.

Succesul nostru în tratamentul antidifteric, deși superior celui obținut în cele mai multe țări străine, nu este totuși absolut. Am obținut chiar în cazuri disperate rezultate excelente; chiar în cazuri grave în care serul a fost aplicat 4—6 zile după manifestarea maladiei, am vindecat bolnavi prin aplicarea de doze mari de ser. Prin acest procedeu, noi am salvat cazurile cele mai grave care, în străinătate, rezistă aplicării serului. Totuși, serul rămîne neputincios față de cazurile complicate și mai ales față de unele cazuri gangrenoase, septice și fulgerătoare. Un alt inconvenient al serului antidifteric, pe care l-am semnalat la Congresul Internațional de la Paris din 1900, este că serul, care nu omoară microbul, produce purtători de bacili, care devin surse de noi infecțiuni. Această împrejurare face ca tratamentul antidifteric, în loc de a stăvili epidemia, să poată contribui la răspîndirea ei. Pentru a ne feri de acest inconvenient, s-a preconizat întrebuințarea serului preventiv, care mai ales la noi, fiind folosit pe o scară largă, a dat execelente rezultate. Totuși, acest procedeu are și el inconvenientul de a provoca, în cazuri foarte rare, fenomene de anafilaxie. Mai ales în Germania există teama ca copii tratati preventiv și care puteau căpăta difteria după o scurtă epocă de rezistență, să devină sensibili la anafilaxie; din această cauză, s-a renunțat chiar, în unele țări, la aplicarea serului preventiv.

Propriile mele experiențe au arătat totuși că nici unul din miile de copii injectați preventiv și apoi cu doze curative nu a făcut anafilaxie; tot astfel, o mare statistică germană arată că anafilaxia nu a făcut niciodată victime printre copii. Statisticile mele arată dimpotrivă, că în momentul cînd am încercat să restrîng întrebuințarea injecțiilor preventive, epidemia s-a întins imediat; astfel că recomand din nou întrebuințarea serului preventiv pe o scară largă.

Mi-am făcut convingerea că *numai printr-o adevărată inundare a țării cu ser antidifteric preventiv, putem spera să stăvilim epidemia în mod radical.*

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cel mai mare inconvenient pe care il prezintă injecţia preventivă este că eficacitatea sa e de scurtă durată. Ar fi deci preferabil să o inlocuim printr-o adevărată vaccinare. *Am încercat deja în 1895 să găsesc o astfel de metodă de vaccinare inofensivă şi am reuşit într-adevăr să dau cobailor şi iepurilor o imunitate durabilă, prin injecţia de toxină difterică contrabalansată prin antitoxină*[1]). Această metodă a fost chiar întrebuinţată pretutindeni în urma recomandării mele, pentru a prepara caii, în vederea preparării serului antidifteric.

Dacă nu am încercat metoda mea pentru a vaccina copiii, este din cauza acţiunii inegale pe care o posedă acest vaccin pentru diferitele specii de animale. Trebuia deci să ne temem de insuccese tocmai la copii. În ultimul timp, Behring a îndrăznit să experimenteze metoda mea, pentru a vaccina copiii contra difteriei. Se pare, într-adevăr, că a obţinut prin această metodă rezultate încurajatoare. Acest autor cunoaşte fără îndoială lucrarea mea anterioară publicată la Academia de medicină în 1895; este deci inexact din partea sa, să afirme că descoperirea sa este absolut nouă; tot astfel, eu nu am susţinut niciodată că amestecul de toxină ar produce un corp definitiv şi ireversibil; în fine, este inexact că el ar fi fost primul care a constatat că un astfel de amestec, netoxic pentru cobai, poate fi toxic pentru o altă specie de animal. El arată mai ales că, pentru ca amestecul să fie inofensiv pentru maimuţe, trebuie adăugată mult mai multă antitoxină decît pentru celelalte animale.

Iată ce spun în această privinţă, în comunicarea mea la Academia de medicină în 1895, adică 8 ani înainte de comunicarea lui Behring: „Dacă cele două substanţe ar fi absolut paralizate, sau dacă cele două substanţe ar forma un corp chimic cu totul neutru, nu ar trebui să ne aşteptăm la vreo acţiune terapeutică sau vaccinantă a amestecului, în timp ce, presupunînd încă o acţiune a amestecului sau a corpului chimic produs în organism, poate spera să se obţină o acţiune a amestecului sub forma unei vaccinări.

Datele menţionate, care dovedesc că amestecul nu devine inofensiv şi că unirea acestor substanţe este foarte puţin stabilă, pledează pentru o astfel de presupunere".

Constat într-adevăr, că este o mare deosebire între cobai şi iepure în cea ce priveşte rezistenţa lor faţă de aceste amestecuri şi continui:

„Aceste animale au rezistat mai bine amestecurilor unei mari

---

[1]) *Asupra vaccinării prin toxine contrabalansate prin antitoxine sanguine*, Academia de Medicină din Paris, 1895, 13 august (N.A.).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cantităţi de toxină cu serul; doi cobai au supravieţuit injecţiilor finale de 2 g toxină *forte*, în timp ce iepurii nu suportă acest tratament".

Prin urmare, era tocmai ceea ce afirmă acum Behring:

1. Că acest amestec nu este stabil.
2. Că amestecul aceleiaşi cantităţi de ser şi de toxină nu este inofensiv pentru diferitele specii de animale.

Totuşi, este o deosebire importantă între cercetările mele şi acelea ale lui Behring, deoarece acest savant afirmă că rezistenţa animalelor în urma vaccinării durează mai mulţi ani, pe cînd eu am constatat că şase luni după vaccinare, animalul nu mai rezistă aceleiaşi doze de toxină la care a rezistat cîteva săptămîni după vaccinare. O altă deosebire intre procedeul meu şi acela al lui Behring este că am vaccinat animalele timp de mai multe zile consecutiv cu doze crescînde de toxină amestecată cu antitoxină şi am obţinut astfel o mare rezistenţă care se menţine timp de mai multe săptămîni.

Cît despre Behring, el obţine cu o singură vaccinare o rezistenţă puternică, dar care nu durează decît puţine zile, după care nu mai rămîne decît o rezistenţă mică.

În orice caz, acest tratament prin amestec de toxină şi antitoxină pe care l-am descoperit eu, şi nu Behring, nu numai ca principiu, dar în special pentru difterie, este capabil să producă o adevărată vaccinare.

În definitiv, trebuie să ne întrebăm dacă avem nevoie de o astfel de vaccinare? Cred că da, deoarece putem spera că prin această vaccinare vom putea combate epidemiile în viitor cu mai mult succes.

Desigur, am putea inocula toţi copiii, cum îi vaccinăm contra variolei, dar nu ştim dacă aceste vaccinări antidifterice nu vor avea unele inconveniente, tocmai din cauza faptului că amestecul de toxină şi antitoxină nu este un corp stabil şi că, prin urmare, nu este totdeauna şi absolut inofensiv.

Am arătat în special în 1895, nu numai că cobaii se comportă în această împrejurare altfel decît iepurii, dar *că animalele slabe, din aceeaşi specie, pot să sucombe în urma injecţiilor, în timp ce animalele robuste rezistă* şi rămîn imune timp de şase luni şi chiar de un an.

Tot astfel, se poate ca unii copii slabi să reziste mai puţin la această vaccinare decît copiii robuşti.

Totuşi, dacă această metodă, după un studiu aprofundat, va deveni aplicabilă fără inconveniente la copii şi dacă va contribui să se combată cu succes difteria, ceea ce este destul de probabil, avem satisfacţia, institutul nostru şi noi romînii, de a fi descoperit o nouă metodă pentru combaterea unei serii de maladii, printre care şi difteria.

Nu aş vrea să termin, fără a adăuga cu această ocazie cîteva cuvinte despre metoda pe care o întrebuinţez în cercetările mele, în scopul combaterii maladiilor infecţioase.

În timp ce mulţi autori caută să lămurească o chestiune, fără a fi bine pregătiţi pentru aceasta şi fără a poseda materialul necesar, eu dimpotrivă, nu întreprind cercetări fără a poseda mai întîi un material abundent şi o tehnică dobîndită de mult timp.

Astfel am putut să-mi fac studiile privitoare la difterie, graţie materialului abundent ce-l posed şi tehnicii dobîndite prin prepararea serului antidifteric.

Prepararea serului antidifteric pentru institutul nostru nu este deci o problemă de cîştig; din contră, este un sacrificiu, care nu aduce nici un avantaj bănesc.

Dl. Roux îmi scrie de curînd în această privinţă, că este imposibil să prepar cu suma de 11 000—15 000 lei, pe care guvernul nostru mi-a pus-o la dispoziţie, serul necesar pentru întreaga ţară şi că abia cu 30 000 de lei am putea prepara cantitatea necesară de ser şi numai cu condiţia ca personalul ştiinţific însărcinat cu prepararea serului, să nu fie de loc retribuit pentru aceasta.

Dar fabricarea serului ne dă un alt avantaj de nepreţuit pentru ştiinţă, căci ne dă posibilitatea de a face cercetări şi descoperiri, care perfecţionează continuu mijloacele noastre de combatere a flagelului.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

STUDII ASUPRA COMBATERII HOLEREI

PARTEA I

I. HOLERA ÎN ARMATA ROMÎNĂ DE OCUPAŢIUNE ŞI ÎN ŢARĂ

În ziua de 19 iulie a.c., am primit invitaţia din partea Ministerului de Război, precum şi din partea Ministerului de Interne, de a mă transporta în teritoriile bulgăreşti unde se afla armata romînă, spre a conlucra la combaterea holerei.

De la început am aflat că în Plevna, unde era stabilit cartierul general al armatei de ocupaţiune, au existat înaintea ocupării mai multe cazuri de holeră; la sosirea mea însă, oraşul era indemn. Focarul principal al holerei era în Orhania, sediul Corpului I de armată, unde au fost 907 cazuri de holeră.

Primele cazuri de holeră s-au ivit în Fernandovo, unde trupele romîne au venit în contact cu populaţiunea molipsită, asemenea şi în Vraţa, care a fost bîntuită de holeră în tot timpul iernii şi primăverii. La 7 iulie nu mai erau la Vraţa decît 6 cazuri.

In I-iul Corp de armată, care la Vraţa a fost în contact cu populaţiunea şi apoi a venit la Orhania, unde de asemenea a bîntuit mai înainte holera în populaţiunea civilă, în zilele de 11 şi 12 iulie s-a ivit cîte un caz de holeră (nediagnosticat), iar în ziua de 17 iulie, s-au îmbolnăvit în Orhania 230 soldaţi. Caracteristic pentru această epidemie, precum şi pentru holera din toată armata, este mica mortalitate a celor atinşi. Într-adevăr, mortalitatea abia a întrecut 10%, cu toate că trupa a fost rău nutrită şi obosită prin marşurile forţate, îngrijirea bolnavilor era insuficientă şi lipsea ajutor medical suficient. Holericii erau adăpostiţi într-o cazarmă veche, unde abia se găseau paturi şi medicamente. În astfel de împrejurări mortalitatea de holeră

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

trebuia să fie de peste 50%, cum era şi în populaţiunea civilă (5700 cazuri cu 3000 morţi); mortalitatea menţionată de 10% (15 000 cazuri cu 1 600 morţi) nu se poate explica altfel decît presupunînd că mulţi bolnavi de alte boale uşoare au fost luaţi drept holerici.

Mulţi bolnavi erau ascunşi şi părăsiţi prin cîmpuri de porumb sub cerul liber, fără mîncare şi fără ajutor medical.

În zilele următoare, epidemia a dat înapoi, întrucît în ziua de 22 iulie nu s-au mai ivit decît 5 cazuri noi. În urma insistenţei noastre, s-au instituit ambulanţe din partea Crucii Roşii, precum şi laboratoare, dar, deşi acum bolnavii erau bine îngrijiţi, mortalitatea a rămas aproape aceeaşi.

Cu ocaziunea aceasta, s-a constatat din nou marea importanţă a laboratoarelor ambulante, căci unde lipseau astfel de laboratoare, s-au confundat cazuri de simplă diaree, de enterită, de dizenterie cu holera, şi s-a izolat de multe ori jumătatea batalioanelor, pentru că nu se ştia precis cît timp trebuiau ţinuţi sub observaţie bolnavii convalescenţi şi cei care au fost în contact cu bolnavii. Pe lîngă acestea, cîmpurile de izolare ameninţau să devie focare de infecţie.

Părerea acelora care au afirmat că apa n-ar fi jucat un rol important în ivirea şi propagarea boalei în armată, n-a putut fi indiferentă pentru efectul măsurilor luate.

Am putut constata că aproape toţi acei care au fost izolaţi fiindcă au fost tovarăşi de cort cu holerici au rămas sănătoşi; din contra, mulţi din cei care s-au îmbolnăvit, s-au contaminat scăldîndu-se în Iscar, sau fiindcă băuseră apă suspectă, nefiartă. E adevărat că mulţi neagă că ar fi băut apă nefiartă, totuşi am constatat că numai o parte din trupă s-a supus ordinelor şi că o bună parte a băut apă nefiartă, care era destinată pentru spălarea mîinilor.

Imediat după venirea mea, am propus de urgenţă:

1) a îndepărta unităţile neinfectate de cele deja infectate;

2) a reţine timp cît mai îndelungat bolnavii în lazaretele din Bulgaria;

3) a începe demobilizarea cît de curînd şi începînd cu trupele indemne, evitînd în drumul lor contactul cu trupe sau localităţi infectate.

Din nefericire, aceste propuneri nu puteau fi admise.

În modul acesta, în cîteva zile toate unităţile Corpului I de armată au fost infectate şi holera, prin intermediul bolnavilor, al efectelor şi al purtătorilor de microbi, a fost transportată în ţară. Influenţa pe care a avut-o vaccinarea asupra mersului boalei la această epocă este greu de apreciat, deoarece pe de o parte, chiar înainte de întrebuințarea ei, epidemia a început să scadă de la sine, și pe de altă parte, fiindcă mai multe unități vaccinate s-au îmbolnăvit și au răspîndit boala.

Vom reveni mai departe asupra vaccinării.

Corpul II de armată s-a infectat la Fernandovo și se găsea la Lucovița, unde am găsit 260 cazuri cu 44 morți.

Corpul IV de armată avea la sosirea mea 80 cazuri, cu 25 morți în spitalul de la Gerovița; la Blanița (Corpul IV de armată) au fost 8 cazuri mortale, iar la Stajnetin erau 305 cazuri cu 49 morți.

Al III-lea Corp de armată, cu toate că era în contact cu celelalte, fără să fi fost vaccinat, totuși rămăsese indemn la această dată, pe cînd Divizia independentă de cavalerie, care s-a contaminat la Fernandovo și se găsea la Etropole, era contaminată.

Încă în timpul șederii mele la Orhania, s-a infectat trupa care a ocupat defileul Iscarului.

Nu voi intra în amănuntele combaterii holerei în armata din Bulgaria, și mă voi mărgini a vorbi de holera care s-a ivit în Romînia, o dată cu întoarcerea cărăușilor. La sosirea mea, coloana cărăușilor, care mergea din interiorul țării pînă în vecinătatea Sofiei, nu a fost supravegheată nici de serviciul sanitar al armatei, nici de cel civil.

Abia după ce s-au ivit cîteva cazuri de holeră printre cărăuși, s-a început a se lua măsuri, și anume, s-a înjghebat o carantină chiar pe șosea, în apropierea podului peste Dunăre; carantină nesupravegheată, care nu împiedica nici contactul, nici aglomerarea. Efectul acestor stări de lucruri a fost că după începerea demobilizării s-au infectat o mulțime de locuri prin intermediul cărăușilor.

Demobilizarea, așa cum s-a făcut, fără a se avea în vedere sfaturile înșirate mai sus, trebuia fatalmente să dea naștere la propagarea infecțiunii la populația țării; mai cu seamă recomandarea mea, ca să se demobilizeze întîi trupele neinfectate și să se păzească de orice contact cu trupele și cu locurile infectate, ar fi scăpat desigur multă lume de holeră; însă, din contră, s-au introdus holerici în țară și s-au instituit carantine și lazarete insuficient păzite și izolate, și s-au eliberat în mai multe puncte trupele insuficient dezinfectate și vaccinate; apoi ca urmare, trupele în timpul marșului se contaminau de la purtătorii de bacili, de la efecte infectate sau din apa infectată.

Propagarea flagelului, atît în interiorul taberelor, cît și într-o mulțime de localități, s-a făcut și prin intermediul rudelor soldaților, care vizitau pe aceștia și luau cu ei diferite obiecte, dar mai ales rufe murdare pentru spălat; în special însă, chiar prin contactul soldaților care, infectați fiind, se întorceau acasă.

Infectarea țării de către armată, dovedește în mod lămurit că ori dezinfectarea trupelor infectate, ori carantina, ori căutarea și izolarea purtătorilor, nu s-a făcut în mod suficient și că nici vaccinarea n-a avut în multe cazuri efectul dorit.

Cînd însă am informat pe cei în drept de starea lucrurilor și cînd m-am pus la dispoziție pentru combaterea holerei în țară, sfaturile mele nu au fost ascultate, așa încît am fost nevoit să-mi restrîng activitatea la prepararea cantităților mari de vaccin și în a organiza un laborator pentru diagnoza repede a holerei și a purtătorilor, și pentru examinarea apei.

În țară, eficacitatea mijloacelor de combatere a holerei în diferitele regiuni depindea de activitatea și competența medicului respectiv însărcinat cu combaterea. Acolo unde în primul rînd chestiunea apei a fost neglijată, iar izolarea și vaccinările populației se făceau în mod insuficient, acolo epidemia progresa și se întindea.

Mie personal, în urma insistențelor repetate ale mele și ale Consiliului sanitar, abia mi s-a dat voie de a face cîteva călătorii în scop de a studia mersul holerei. Am conlucrat însă cu d-l Director general al Serviciului sanitar, cu d-l Medic șef al Capitalei și cu Consiliul sanitar superior, la stingerea epidemiei.

II. VACCINAREA

Cu toate că vaccinarea după procedeul lui Haffkin dăduse în India rezultate bune, totuși s-a ezitat a se întrebuința în alte locuri, din cauza pericolului la care ar fi putut expune o vaccinare de material virulent, așa cum este indicat în procedeul lui Haffkin.

Asemenea nici metoda lui Kolle (1892), de altfel inofensivă și simplă, nu a fost suficient încercată, cu toate că experiențele lui Kolle arătaseră că atît animalele, cît și oamenii vaccinați cu vaccinul său, prezentau o înmulțire a anticorpilor, chiar cîteva zile după vaccinare.

Abia în 1902, metoda lui Kolle a fost întrebuințată pe o scară mai întinsă de către Murata cu ocazia epidemiei de holeră din Japonia; cu această ocaziune se vaccinase, imediat după începerea epidemiei, numai regiunea Hiozo, totuși epidemia a persistat pînă la sfîrșitul lui decembrie cu 1299 cazuri și 902 morți (73,3°/₀). La început, vaccinarea se făcea cu 1 cc = 2 mg de microbi și numai în septembrie s-a ridicat doza la 2 cc = 4 mg microbi; însă epidemia a făcut tocmai în septembrie cele mai multe victime, așa că vaccinarea nu împiedicase de fel întinderea flagelului.

Cu toate acestea, Murata a susținut că vaccinarea a fost eficace, considerînd că mortalitatea a fost mai mare între cei nevaccinați și că cei vaccinați făceau forme mai ușoare decît cei dintîi; totuși mortalitatea la cei vaccinați a fost de 42,5%.

Autorul mai insistă asupra faptului că dintre cei vaccinați cu 2 cc, nici unul nu s-a îmbolnăvit. Desigur că pentru o mai mare convingere, ar fi trebuit să ni se indice și numărul celor vaccinați.

Din expunerea lui Murata, rezultă că numai o mică parte (a 10—20-a parte) din populație a fost vaccinată. Datele de mai sus sînt puțin doveditoare, în schimb însă, cîteva observațiuni, în care se vede cum în diferite grupe de lucrători și în multe familii, în care numai o parte din membri au fost vaccinați, toți cei vaccinați au scăpat de infecțiune, pe cînd din cei nevaccinați numai o mică parte, sînt destul de doveditoare.

Au trecut 16 ani de la lucrările lui Kolle, fără ca vaccinul său să fi intrat în mod obligator în practica combaterii holerii, așa încît credem foarte important a releva cu preciziune rezultatele vaccinărilor făcute cu ocaziunea epidemiei în România.

Vom începe prin a da cîteva cifre:

În armata romînă s-au injectat aproximativ 200 000 de oameni, din nefericire însă, vaccinul era diluat în parte, încît 1 cc conținea mai puțin de 2 mg de bacili și nu s-a injectat la început, în multe cazuri, decît 1 cc, iar mai tîrziu $2^{1}/_{2}$ cc, deci un vaccinat, de multe ori, nu primea deodată 4 mg de bacili [1].

---

[1] Afirmarea mea că vaccinul era în parte prea slab, o bazez pe probele primite chiar de către persoana care prepara vaccinul pentru armată. Chiar dînsa a putut să se convingă că serul nostru, preparat exact după Kolle, este mai concentrat. Asemenea și tot personalul care prepara vaccin la institutul nostru, a făcut această constatare, și am putut anume stabili că serul nostru era mai mult decît de 2 ori mai concentrat, decît celălalt vaccin.

Si noi am preparat vaccin pentru armată într-o concentrațiune suficientă, dar în cantitate prea mică; în total am preparat pentru armată 60 000 de doze și nu știm unde au fost întrebuințate. Din contră, am preparat cantități mari de vaccin pentru populațiunea civilă.

Pe nedrept se formalizau unele persoane din cauza acestor constatări cu totul obiective, căci la începutul campaniei, chestiunea eficacității vaccinului nu era bine lămurită și se puteau face foarte bine încercări cu vaccinuri de o concentrațiune diferită. Deci dacă un vaccin era mai slab decît acel întrebuințat de Kolle, aceasta nu era o greșală, căci și vaccinul preparat la Institutul Pasteur din Paris, și care a servit de model celor care au preparat vaccinul pentru armată, era de asemenea mai diluat. Numai după ce s-a constatat că vaccinul n-a împiedicat îmbolnăvirea ulterioară a unor unități, s-a putut conchide că cauza apariției boalei la cei vaccinați poate să fi fost slăbiciunea vaccinului. Această părere era sprijinită și pe faptul că în populația civilă, vaccinarea repetată și cu vaccin mai concentrat, dă rezultate superioare.

În urma insucceselor vaccinului la început — de altfel parţiale — la un moment dat, corpul medical nu mai recomanda cu atîta insistenţă vaccinarea.

Mai tîrziu, am reuşit printr-o tehnică specială să prepar în timp foarte scurt cantităţi mari de vaccin concentrat şi prin aceasta am putut purcede cu cantităţi suficiente şi bine controlate, la vaccinarea populaţiei civile.

Noi am preparat vreo 2 000 000 cc de vaccin; cu acestea şi cu cantităţile mari preparate aiurea, am vaccinat populaţia civilă. Deoarece aceste cantităţi trebuiau preparate în timp foarte scurt, am procedat la prepararea vaccinului în sticle mari, la început de un litru, în urmă de 5 litri, sticle care rezistau la căldură.

Am întrebuinţat ca medii în acest scop, agar alcalin 3% amestecat cu gelatină 1%, pe care le-am introdus în sticle şi prin învîrtirea sticlelor sub robinetul de apă, am putut obţine un strat subţire de agar la suprafaţa internă a sticlei; în urmă, am turnat în sticlă puţină cultură de bacili făcută în bulion şi am procedat la fel, spre a prelinge cu aceasta, toată suprafaţa agarului, apoi am pus sticlele la termostat timp de 22 ceasuri; după acest timp, puteam obţine din fiecare sticlă de un litru 30 g de vaccin cu 2 mg pe 1 cc. Gradul tulburării (precum în unele cazuri şi numărarea bacililor după procedeul lui Wright) ne-a permis să apreciem puterea vaccinului.

Noi făceam două injecţiuni în regiunea pectorală la intervale de 6—8 zile. De o importanţă mare mi s-a părut selecţionarea culturilor; am preparat vaccinul, pe de o parte din culturi trimise de prof. Kolle, iar pe de alta din culturi, pe care le-am examinat prealabil, în modul următor: întîi am cercetat gradul de reacţiune pe care-l produceau la om diferitele tulpine şi am eliminat pe acelea care produceau la cîte 2 persoane reacţiuni locale mari sau reacţiune generală; astfel m-am putut convinge că unele culturi conţineau substanţe care produceau reacţiuni mai puternice decît altele.

Afară de aceasta, în colaborare cu d-şoara E. Ionescu, am mai încercat un alt mijloc pentru a face o selecţiune între diferitele tulpine; în acest scop am făcut la o serie de persoane cîte două injecţiuni cu diferite tulpine, am examinat sîngele celor inoculaţi în ceea ce priveşte puterea antitoxică prin injecţiunea sîngelui lor la cobai, care au fost în acelaşi timp injectaţi cu doza mortală de bacili ai holerei.

În acest mod am putut constata că unele culturi dădeau naştere la o cantitate mai mare de anticorpi decît altele şi posedăm acum

3 feluri de tulpine, care produc o cantitate mare de anticorpi; putem numi deci vaccinurile cu atare tulpine, *vaccinuri selecționate.* Vom continua aceste cercetări.

Am putut constata că din zeci de mii de inoculați, s-au îmbolnăvit cam 1—2 la mie din cei inoculați o singură dată cu peste 4 mg de bacili; neapărat că acolo unde epidemia de holeră era gravă, s-au găsit mai multe îmbolnăviri între cei inoculați o singură dată; din contra, în regiunile necontaminate sau ușor contaminate, natural că nici cei inoculați o singură dată nu s-au îmbolnăvit.

Persoanele care au cerut să fie inoculate, au fost persoane inteligente, care luau toate măsurile necesare pentru a nu se infecta. În București, unde s-au injectat aproximativ 6000 de persoane, majoritatea erau din acelea care și fără de inoculațiuni, prin starea lor socială, erau la adăpostul infecțiunii; din contră, acele persoane care erau amenințate, ca spălătorese, bucătărese etc., nu s-au prezentat decît în mod excepțional la injecții.

Deci, pentru a aprecia rezultatele injecțiilor, trebuie judecate statisticile amănunțite și nu statisticile generale.

III. CÎTEVA DATE DESPRE EFICACITATEA VACCINAȚIUNILOR

De la început s-a putut constata că rezultatele vaccinării în armată nu au fost întotdeauna satisfăcătoare: 1) Așa dl. colonel dr. Constantinescu a observat la Alexandria 30 cazuri de holeră cu 11 cazuri mortale, la soldați care au fost vaccinați de 2 ori cu 3 săptămîni înainte. 2) Dl. general dr. Frangulea a observat în spitalul din Blasovița următoarele cazuri: din Regimentul 13 infanterie a avut 25 bolnavi cu 7 cazuri mortale, din care 19 fuseseră vaccinați; din Regimentul 37 infanterie a avut 37 de bolnavi cu 7 morți, din care 35 au fost vaccinați. În total au fost 638 cazuri de holeră cu 157 morți, dintre care cea mai mare parte fuseseră vaccinați. 3) La Etropole în Regimentul 8 artilerie, s-au îmbolnăvit a doua zi după inoculație mulți soldați; după aceasta s-a oprit epidemia, pentru a reapare din nou la cei vaccinați (o dată), peste 2—3 săptămîni (Manolescu). 4) Vom mai vedea că un număr mare de soldați s-au îmbolnăvit după întoarcerea lor în țară, deși erau vaccinați. 5) Pe de altă parte chiar la începutul campaniei, mai multe unități vaccinate au arătat în urmă o mare rezistență împotriva infecțiunii; aceste diferențe, după părerea mea, depind de faptul că multe unități nu au putut fi vaccinate decît numai o dată şi cu cantităţi mici de vaccin, pe cînd altele au primit două sau trei injecţiuni şi o cantitate mare de vaccin, şi în fine că vaccinul întrebuinţat nu era întotdeauna de aceeaşi eficacitate.

Şi în populaţia civilă s-a constatat că inocularea făcută o singură dată, chiar cu 4 mg şi mai mult, a fost mai puţin eficace decît inoculaţiunile repetate; aici însă s-au ivit cazuri de boală de obicei numai 1—2 zile după vaccinare.

1. Astfel în Ştefăneşti, din populaţia civilă de 2230 de locuitori, s-au îmbolnăvit a doua zi după vaccinare 3 indivizi care au dat 2 morţi (d-nii dr. Smîdu şi Alexandrescu).

2. În Slobozia, din 2700 de vaccinaţi, s-a ivit în a 5-a zi un singur caz după prima injectare, care s-a însănătoşit după 7 zile.

3. În Zimnicea, din 4082 de inoculaţi s-au îmbolnăvit 4 persoane, două zile după prima vaccinare urmate la 3 zile de vindecare (dl. dr. Glineanu).

4. În Bucureşti, la Ciurel, s-au îmbolnăvit din 200 persoane vaccinate o singură dată, 2 persoane, la 2 zile după prima inoculaţie (dl. dr. Orleanu).

5. La Nanovu (Teleorman), printre 821 vaccinaţi, s-au ivit, după 7, 8 şi 25 zile de la prima inoculaţie cu 4 mg de bacili, 3 cazuri, dintre care unul mortal.

6. În 7 sate apropiate din Teleorman, unde s-au făcut 8000 de vaccinări, s-au ivit 2 cazuri după 2—5 zile de la inoculare, la cei inoculaţi o singură dată (dr. Bauling).

7. În Buzescu (Teleorman) printre 1800 vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 4, la 1—2 zile după vaccinare, care s-au vindecat; la Benciuleşti printre 1700 vaccinaţi de 2 ori, nici o îmbolnăvire (Matas).

8. Teleorman (dr. Beca), 4529 vaccinări, pînă a 5-a zi s-au ivit la cei vaccinaţi 15 cazuri după prima vaccinare, dintre care au murit 6.

9. La Crăciuneştii de jos s-au inoculat 3000 de oameni, iar după aceasta s-au îmbolnăvit în ziua următoare, 6 persoane.

10. În judeţul Dolj, dintre 51 286 vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 20, în primele zile după vaccinare. Fiind în acest judeţ 1574 cazuri de holeră, valoarea vaccinului e dovedită prin aceste cifre (dr. Laugier).

11. În judeţul Brăila cu 244 cazuri de holeră s-au făcut 36 000 vaccinări, din care 7357 de două ori. Din cei vaccinaţi o dată, 3 s-au îmbolnăvit după 1—3 zile.

Trebuie să mai menţionăm că cei vaccinaţi o dată, cu o doză foarte mare (8—15 mg) au fost mai bine apăraţi decît cei vaccinaţi cu o doză mică (4 mg).

Astfel în Peretu s-a inoculat populaţia la începutul epidemiei cu 5—8 cc vaccin (a 2 mg pe cc) fără ca să producă fenomene grave; s-au observat însă dureri mai mari şi tulburări nervoase mai pronunţate şi prelungite, dar în schimb nu s-a mai ivit decît un singur caz la un individ vaccinat cu 5 cc (dr. Glineanu).

În alte cazuri, dintr-un număr de 2000, la care s-au injectat o singură dată 2—3 cc (5 mg de bacili), s-a ivit totuşi o îmbolnăvire după 14 zile.

Prin aceste fapte, am putut ajunge la concluzia că, contrar părerii lui Murata, *o singură injecţie, chiar cu doză de peste 4 mg de bacili, nu este suficientă pentru a păzi organismul în mod sigur*, şi că la această doză, încă se ivesc, mai cu seamă 1—2 zile după vaccinare, cazuri de holeră între cei vaccinaţi, adeseori chiar mortale; acestea din urmă mai ales, cînd boala se iveşte mai tîrziu după inoculaţie.

Deci, nici părerea lui Murata după care cazurile ivite între vaccinaţi ar evolua în mod mai benign, nu o putem admite decît cu mare rezervă.

Cum s-au comportat însă cei injectaţi şi a doua oară cu 3—4 cc de vaccin, după 6 zile de la prima? În urma celei de a 2-a injecţii, unii au reacţionat mai tare, alţii la fel, iar alţii mai puţin decît după prima.

În armată, nici acest procedeu n-a dat la început rezultate sigure. Citeva exemple dovedesc aceasta.

1) În judeţul Ialomiţa am găsit, în mai multe spitale de holerici, rezervişti bolnavi care au fost de 2 ori vaccinaţi în armată.

2) În lazaretul de la Zimnicea erau numeroşi holerici între soldaţii care fuseseră inoculaţi în Bulgaria de 2 ori şi de la soldaţii din lazaret s-a infectat populaţia Zimnicei (dr. Glineanu).

3) În mai multe localităţi din Teleorman s-au îmbolnăvit soldaţi care au fost inoculaţi de 2 ori (dr. Glineanu).

4) În Alexandria s-a îmbolnăvit un soldat care a fost de 2 ori inoculat, după ce de 5 zile se stinsese epidemia (dr. Vasiliu).

5) În Prahova (dr. Nicolau), holera s-a ivit la un bolnav care fusese cu o săptămînă înainte inoculat de 3 ori la Zimnicea (15 octombrie).

6) În Bucureşti chiar, s-au îmbolnăvit în mai multe puncte soldaţi demobilizaţi care au fost de 2 ori inoculaţi (dr. Orleanu).

7) În Viişoara, soldaţi de 2 ori inoculaţi au infectat familiile lor (dr. Orleanu).

8) Axintele a fost în mai multe rînduri infectat, cînd prin femei venind în contact cu bărbaţii lor rezervişti, cînd de soldaţi de 2 ori inoculaţi.

9) Graşi, idem.

Altfel s-a comportat populaţia civilă injectată de 2 ori cu cantităţi mari de bacili. Anume:

1) În judeţul Olt s-au inoculat 28 000 de persoane, în cea mai mare parte de 2 ori, şi din acestea numai o femeie slabă şi bătrînă s-a îmbolnăvit după 14 zile de la a 2-a injecţie.

2) În Bucureşti (5000 de persoane) s-au ivit cazuri particulare; în 2 cazuri, persoanele inoculate de 2 ori au avut după 1—2 săptămîni o diaree uşoară; după o zi, diareea a trecut; în scaunele diareice s-au găsit vibrioni, mai tîrziu însă nu s-au mai găsit. În ambele cazuri, persoanele au fost cu 1—2 zile înainte de îmbolnăvire în contact intim cu soldaţi bolnavi. Rezultă că cei inoculaţi de 2 ori se pot infecta, însă nu îmbolnăvi (dr. Orleanu).

3) Teleorman. Din toţi cei inoculaţi de 2 ori, au apărut 3 cazuri de holeră la 12—48 ore după a 2-a inoculare. Din contră, într-o singură comună, Călineşti, printre cei vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 25, 1—2 zile după vaccinare, fără nici un deces.

4) La Ştefăneşti, din 2000 inoculaţi de 2 ori, a apărut un singur caz a 2-a zi, din cei inoculaţi de 2 ori (dr. Smîdu).

5) Atîrnaţi (Teleorman). Din 2000 inoculaţi de 2 ori, nu s-a îmbolnăvit nici unul: din cei vaccinaţi o dată s-au îmbolnăvit 7, din cei neinoculaţi s-au îmbolnăvit 8. Majoritatea populaţiei a fost inoculată.

6) Slobozia, aproape 4000 de inoculaţi de 2 ori, nici o îmbolnăvire printre aceştia.

7) Într-un focar puternic de epidemie din Teleorman, s-au făcut 2000 de inoculări de 2 ori. Nici un caz de îmbolnăvire. În Păroşi nu erau decît 5 persoane neinoculate; din aceştia s-au îmbolnăvit 3.

8) Într-un cartier ţigănesc din Giurgiu s-a inoculat populaţia de 2 ori; nu s-a ivit nici un caz de holeră.

9) Dracea (Teleorman): 5000 de inoculaţi de 2 ori, nici un caz de holeră între cei inoculaţi. Într-o familie, s-a găsit că părinţii care n-au fost inoculaţi au sucombat de holeră, pe cînd copiii inoculaţi nu s-au îmbolnăvit, iar din copiii acestora din urmă, unul singur, care nu a fost inoculat, a murit (dr. Glineanu).

10) Crăciunenii de jos (focar întins). Din 3000 de inoculaţi, nu s-a îmbolnăvit nici unul.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

11) Zimnicea: 612 inoculaţi de 2 ori. Nici un caz.

12) Drăgăneşti, unde am fost în 19 septembrie, 90 de cazuri de boală; după inoculaţie repetată, nu s-a mai ivit nici un caz.

13) În judeţul Dolj, printre 48 300 de vaccinaţi de 2 ori, s-au ivit numai 2 cazuri uşoare de holeră (dr. Laugier).

14) În judeţul Brăila, printre 7357 vaccinaţi de 2 ori, nici o îmbolnăvire (dr. Iorgandopol). Aici vaccinările repetate au dat deci cele mai bune rezultate.

Partea II

I. CERCETĂRI CU SCOPUL DE A PERFECŢIONA VACCINUL ANTIHOLERIC

Întrebuinţînd şi cu ocazia epidemiei de holeră vastul material de care dispunem, nu numai pentru prepararea vaccinului şi pentru diagnosticul boalei, ci pentru lucrări ştiinţifice în vederea perfecţionării combaterii ei, am căutat să perfecţionăm şi vaccinul antiholeric şi metoda de diagnosticare repede a holerei. Mă bazam pentru aceasta, pe următoarele observaţiuni:

1) Că de multe ori un vaccin chiar slab, adică conţinînd puţini vibrioni de orice origine, produce la persoane sensibile o reacţiune mai mare şi chiar alarmantă, pe cînd un anume vaccin, chiar mai concentrat, nu produce sau produce mult mai rar atare accidente. Mai cu seamă la vaccinuri polivalente, adică produse dintr-un amestec de multe tulpini de diferite origini, am observat atare reacţiuni mai violente, dar care trec peste cîteva zile.

M-am întrebat deci, dacă nu se poate ca una sau alta din tulpinile amestecate să fie mai toxică decît cealaltă.

Într-adevăr, un vaccin, cum este spre exemplu acela al lui Kolle produs cu puţine tulpini, provoacă o reacţiune mai mică, fără să fie pentru aceasta mai slab decît un vaccin care produce reacţiuni mai mari.

Nu este deci din cauza unei mari acţiuni vaccinante că unele vaccinuri produc reacţiuni neplăcute.

Pentru a lămuri această chestiune, am luat 7 tulpini diferite şi le-am injectat separat (la 23 august) la o serie de persoane. Am ales persoane tinere, de acelaşi sex, şi am observat care din ele au reacţiuni mai mari. Am găsit că în adevăr, o fată vaccinată cu o anume tulpină (L. Turc din Bulgaria) a avut o reacţiune mai mare, nelinişte, dureri şi roşeaţă mai mare, vărsături, a 2-a zi după injecţie.

Şi cealaltă fată, injectată cu acelaşi vaccin, avea o reacţie mai mare decît de obicei, însă nu mai mare decît o altă femeie vaccinată cu o tulpină din vaccinul nostru.

Sînt deci unele tulpine care dau o reacţie mai mare decît altele. Neapărat că această experienţă va trebui repetată şi aplicată la selecţionarea vaccinului.

O altă chestiune mai importantă este de a se şti dacă diferitele tulpini au aceeaşi putere vaccinantă sau imunizantă.

Pentru acest scop am chibzuit următoarea experienţă: am stabilit mai înainte de toate doza mortală a unei culturi pentru cobai, apoi cantitatea de ser a unui om sănătos, care neutralizează această doză. Apoi am luat serul oamenilor vaccinaţi a 6-a zi după vaccinare, adică cu ocazia revaccinării, şi am căutat ce doză din acest sînge (ser) neutralizează doza mortală de cultură. Prin aceasta am constatat nu numai ce a constatat mai înainte Kolle, adică prezenţa în sîngele vaccinatului, la această epocă, a unei cantităţi mai mari de anticorpi împotriva holerei, dar am mai stabilit că sînt tulpini care dau o rezistenţă mai mare organismului, decît altele.

D-şoara E. Ionescu a repetat această experienţă după planul întocmit împreună, şi a găsit rezultatul reprodus în tabelul nr. 1 care conţine şi data şi numele persoanelor pe care s-a experimentat.

Din această experienţă rezultă:

1. Că doza mortală de cultură care a servit pentru experienţa noastră este pentru cobai 0,99 cc.

Sîngele luat de la M. I., vaccinată la 8 septembrie, 6 zile după vaccinare, s-a injectat la 2 cobai şi a neutralizat toxicitatea culturii în mod foarte energic. Cobaiul injectat cu un amestec de 0,1 ser+0,99 cultură neutralizează cu totul efectul culturii, căci cobaiul rămîne în viaţă. Chiar adaosul de 0,003 ser la doza mortală, face ca cobaiul să nu moară decît după 17 zile.

Din contră, alte 4 surse de vaccin nu au produs la omul vaccinat, 6 zile după injecţie, decît puţini anticorpi, adică nici 0,3 din sîngele lor nu era în stare să împiedice moartea cobailor, după injecţie de 0,3 ser+0,99 cultură.

De aici, reiese că într-adevăr sînt tulpini care produc un vaccin mult mai eficace decît altele, deoarece produc în sîngele vaccinatului substanţe foarte eficace în contra intoxicaţiei holerice, pe cînd alte tulpini nu produc decît puţine substanţe de acest fel.

Tabelul nr. 1

Tulpina de holeră întrebuinţată pentru vaccin	Numele bolnavilor injectaţi în serv. prof. Nanu Muscel	Ziua vaccinării şi cantitatea de vaccin	Revaccinare	Ziua luării de sînge după vaccinare	Ziua luării de sînge după revaccinare	Injecţie la cobai cu sînge după vaccinare + D.M.
1. Com. Axintele (Ialomiţa)	Mimi Ionescu 22 ani	8 sept. $1^1/_2$ cc	—	14 sept. (după 6 (zile)	—	20 sept. 20 sept.
2. Feteşti	Joia Rădulescu 17 ani	8 sept. $1^1/_2$ cc	—	14 sept.	—	20 sept. 20 sept.
3. Circ. Afumaţi	Mihai Petre	15 sept. $1^1/_2$ cc	—	21 sept.	—	29 sept. 29 sept.
4. Prahova	Ştefan Alecu	20 sept. 2 cc	26 sept. 3 cc	26 sept.	1 oct.	29 sept. 29 sept.
5. Tulpină din vaccin	Cîmpeanu Vasile	20 sept. 2 cc	26 sept. 3 cc	26 sept.	1 oct.	29 sept. 29 sept.
6. Feteşti	Felix Bozec	20 sept. 2 cc	—	26 sept.	—	29 sept. 29 sept.

2. D-şoara Ionescu a luat în două cazuri a doua oară sînge de la vaccinaţi şi a examinat sîngele 6 zile după a 2-a vaccinare. După prima vaccinare sîngele vaccinaţilor conţine puţini anticorpi, după a 2-a vaccinare, cantitatea de anticorpi a augmentat, într-un caz însă, în proporţii mici. Numai la una din aceste persoane, C. V., injecţia de 0,003 sînge cu 0,99 cultură a întîrziat moartea cobaiului cu 12 zile.

3. Am adăugat deci cele două tulpini, care au produs o imunitate tare din cele 6, şi anume Axintele şi Feteşti, la vaccinul nostru, înlăturînd celelalte 4 tulpini, care aveau o putere imunizantă prea slabă.

Astfel vaccinul nostru nu este numai polivalent, adică un amestec de multe tulpini nealese de vibrioni, ci este un vaccin de selecţiune, la care în viitor nu vom admite decît tulpini cu o valoarea mare imunizantă. Căutăm să perfecţionăm selecţiunea vaccinului nostru şi să eliminăm tulpinile care produc o mare reacţiune neplăcută în urma vaccinării. Acest lucru este destul de important, căci multă lume refuză a 2-a injecţiune — atît de importantă, cum am văzut, pentru o imunizare completă — dacă prima injecţiune a produs inconveniente prea mari (febră, reacţiune locală mare, dureri, deranjări gastrointestinale etc.).

Regretăm că rezultatele amintite n-au fost obţinute decît către sfîrşitul campaniei antiholerice, astfel încît nu am putut încă experi-

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul nr. 2

Greutatea cobailor	Cantitatea de cultură şi ser injectate la cobai	Moartea cobailor	Rezultate	Injecţie la cobai cu ser luat după revaccinare + cultura D.M.	Greutatea cobailor	Cantitatea de ser şi cultură injectate	Moartea cobailor	Rezultat
250 g	0,1 ser+0,99 cult. holer.	—	cel mai tare	—		—	—	—
260 g	0,003 ser+0,99 cult.	7 oct., după 17 zile						
210 g	0,1 ser+0,99 cult.	15 oct., după 25 zile	bun	—		—	—	—
255 g	0,003 ser+0,99 cult.	27 sept., după 7 zile						
250 g	0,003 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi	slab	—	—	—		—
245 g	0,03 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi						
200 g	0,003 ser+0,99 cult.	1 oct., după 2 zile	slab	14.X.	205 g	0,003+ 0,99	15 X.	cel mai slab
250 g	0,03 ser+0,99 cult.	1 oct,. după 2 zile		14.X.	210 g	0,03+0,99	15.X.	
225 g	0,003 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi	slab	14.X	215 g	0,003+ 0,99	26.X.	după 12 zile ceva mai tare
200 g	0,03 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi		14.X.	220 g	0,3+0,99	1.XI.	după 16 zile
201 g	0,003 ser+0,99 cult.	20 oct., după 3 zile	mijlociu			—	—	—
200 g	0,03 ser+0,99 cult.	7 oct., după 8 zile						

menta vaccinul selecţionat pe o scară mai intinsă. Neapărat că primul lucru la inceperea vaccinărilor pe o scară mai intinsă, va trebui să fie perfecţionarea şi mai mare a vaccinului, printr-o selecţie repetată şi cit mai ingrijită.

Am inceput să aplicăm aceeaşi metodă de selecţionare şi vaccinului antitific.

II. STAŢIUNILE DE CONTROL AL DIAGNOSTICULUI BOALEI. INFECŢIA PRIN APĂ

Pe cind la inceput, după cum am văzut, laboratoarele existente erau puţine şi insuficiente, s-au infiinţat mai tirziu in diferite localităţi infectate laboratoare bine inzestrate in număr de 15. Se prezenta

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

problema controlului sanitar al întregii armate care venea din Bulgaria, precum şi a cărăuşilor

O mare parte din trupe a fost pusă în carantină de 5 zile şi vaccinată, iar dejecţiunile supuse la analiza bacteriologică.

Această din urmă analiză era natural să se facă în mod sumar şi incomplet, căci nu se putea examina un număr aşa de mare de dejecţiuni în mod perfect. De fapt nici vaccinările, nici izolarea purtătorilor de vibrioni n-au putut împiedica introducerea epidemiei în ţară; ba mai mult, ţinerea pe loc a trupelor infectate, în stare mizerabilă şi îngrămădite, fără mijloace suficiente de diagnoză, de izolare şi dezinfectare radicală, cu toate sforţările enorme, a putut contribui la răspîndirea ulterioară a boalei (dr. Marbé). Şi mai mult a contribuit pentru aceasta lipsa de disciplină, care a făcut că multe unităţi, nesocotind ordinele administraţiei sanitare, au părăsit înainte de timp punctele de observaţie; uneori rudele soldaţilor au invadat aceste puncte sau soldaţii au intrat fără permisiune în diferite localităţi învecinate, pe care le-au infectat.

În ceea ce priveşte examenul materiilor fecale pentru diagnosticul holerei, cele mai multe laboratoare s-au mulţumit a însămînţa materialul suspect într-o apă peptonată, preparată în mod mai mult sau mai puţin perfect, şi după 6—24 ore să facă cercetări microscopice. La această din urmă cercetare, se supuneau de obicei numai eprubetele care prezentau o peliculă fină la suprafaţă.

Acest mod de cercetare dădea însă rezultate puţin sigure, căci apariţia peliculei în multe cazuri de holeră nu este destul de vizibilă şi nici cercetarea microscopică nu dă un diagnostic absolut.

Am arătat în multe cazuri că acolo unde se formase pelicula şi unde se dezvoltaseră vibrioni, proba prin aglutinaţiune a dat cîteodată un rezultat negativ, pe cînd în alte cazuri s-au găsit la microscop numai bacili drepţi, iar la însămînţări ulterioare şi la aglutinaţiune, s-a dovedit că avem a face cu bacilii holerei.

Această metodă este deci nesigură şi prin ea se explică cum multe cazuri pozitive au trecut neobservate şi multe cazuri negative treceau ca pozitive (purtători).

Din această cauză, instrucţiunile germane zic că este *absolut indispensabil ca pentru diagnosticul holerei să se întrebuinţeze totdeauna probe de specificitate.*

Am căutat deci un procedeu expeditiv şi mai sigur de diagnostic, întrebuinţînd şi aceste din urmă probe.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În ceea ce priveşte analiza fecalelor, am folosit deci în institutul nostru o metodă prin care am putut să facem cercetări exacte chiar pentru un material abundent.

Cu ajutorul a 2 bacteriologi, un funcţionar şi doi servitori, am reuşit să ajungem la 500—1000 analize pe zi. După 10—11 ore obţinem rezultatele, pe care în urmă le comunicăm prin telegraf sau telefon. Acest diagnostic repede era de cea mai mare importanţă, căci examenul întîrziat a produs o mare aglomerare şi o reţinere lungă a multor persoane sănătoase

Procedeul nostru este următorul:

a. Cu o ansă de platină se însămînţează materialul suspect în apă peptonată (Aq. dist. 1000, Pepton Witte, Natr. carb. 2 g, dizolvate la cald. Din această soluţie se face o diluţie de 1 : 10 apă distilată).

b. După 4 ore (termostat 34—37°), cu o ansă de platină se însămînţează din suprafaţa lichidului pe agar, în aşa fel, ca ansa să fie mai întîi introdusă în lichidul de condensaţie al agarului şi în urmă, prin linii în zig-zag, începînd de jos în sus, se însămînţează în aşa fel, că după 6 ore, se dezvoltă o cultură abundentă în care, în partea superioară a tubului se găsesc colonii izolate. Agarul se prepară în modul următor: 2% agar cu 4% soluţie de sodă caustică (procedeu german).

c. Din cultura de 6 ore, din coloniile transparente de la partea de sus, se face un preparat microscopic, se pune cultura ce trebuie analizată într-o eprubetă mică (1 cm diametru) cu ser antiholeric în proporţie de 1 : 15 000 (serul avînd titlul de 1 : 30 000).

Lichidul trebuie să devină vizibil opalescent şi după cîteva minute, chiar fără termostat, reacţiunea devine macroscopiceşte vizibilă. Tuburile în care după acest procedeu nu s-a produs reacţiunea pozitivă, se examinează a doua oară după o şedere de 1/2 oră la termostat. Natural, cercetările trebuie continuate şi în timpul nopţii.

Cînd într-o singură zi se întîmplă să vie mai mult de 500 de probe, a trebuit să renunţăm la cercetarea microscopică imediată, ceea ce nu constituie de fapt o eroare, deoarece examenul microscopic făcut mai tîrziu a confirmat întotdeauna rezultatul aglutinării. În multe cazuri, s-a găsit sub microscop ce e drept, numai puţine bastonaşe recurbate şi care numai după rezultatul pozitiv al probei aglutinării, puteau fi considerate ca bacilii holerei.

În cazul unei mari acumulări de material, am întrebuinţat în loc de eprubete cu agar — care deveneau greu de spălat şi preparat din cauza marelui număr — sticle necolorate de vin de cîte un litru, căptuşite cu cîte un strat de agar, în care era loc pentru aproximativ 20—50 linii paralele de însămînţare; 10—20 de atare sticle pe zi erau suficiente pentru 500 sau mai multe persoane.

S-a luat dispoziţia ca atît cei suspecţi, cît şi cei purtători de vibrioni, să fie cercetaţi din 5 în 5 zile, pînă la completa dispariţie a vibironilor. Găsesc aceste intervale prea mari, producîndu-se prin aceasta o prea mare amînare în evacuarea lazaretelor.

Deoarece m-am convins că printre suspecţii prin contact, după o radicală dezinfecţie şi duş, după trecerea a trei zile, nu mai apăreau purtători de vibrioni şi că cei îmbolnăviţi ulterior nu prezentau bacili în fecale 36 ore înainte de a se îmbolnăvi, am conchis că este suficient a se controla cel mult de 2 ori cei suspecţi prin contact, în prima şi în a treia sau a patra zi după izolare. Dacă rezultatul analizei se cunoaşte după 10—15 ore, a patra zi contacţii izolaţi pot fi liberaţi.

Marea majoritate din purtătorii examinaţi la institutul nostru nu mai aveau bacili în fecale după 5 zile de la prima cercetare, şi tot astfel nici la cercetările ulterioare[1]). E deci suficient ca purtătorii să fie examinaţi de două ori după găsirea bacililor, şi anume a 3-a şi a 6-a zi, şi dacă nu se mai găsesc bacili, persoanele respective se pot pune în libertate la 6 zile după internare, în urma unei dezinfectări radicale a corpului, a rufăriei şi a efectelor şi cu instrucţiuni severe în ceea ce priveşte curăţenia mîinilor, rufelor şi dezinfecţia radicală a dejecţiunilor.

Într-adevăr, în foarte puţine cazuri m-am putut convinge de posibilitatea transmisiunii holerei prin purtători de vibrioni, dovediţi ca atare, în laboratoarele unde se lucrează exact.

Azi purtătorii de holeră sînt la modă şi dacă s-a transmis holera printr-o persoană sănătoasă, ea este considerată ca purtătoare de vibrioni, chiar dacă au trecut 2—3 săptămîni de la contactul acestei persoane cu un bolnav de holeră.

Nu am putut în nici unul din aceste cazuri să găsesc vibrioni în dejecţiuni; era deci vorba de infecţie prin efecte şi în special prin rufele murdare ale persoanelor respective.

Deşi Direcţiunea sanitară a prevăzut *inspecţia apelor de băut şi analiza probelor suspecte,* mulţi au refuzat a se supune acestor dispoziţiuni.

---

[1]) Este adevărat că în alte laboratoare s-au găsit rezultate contrarii. Dar s-a dovedit în mod clar că aceste laboratoare au lucrat în mod greşit, deoarece nu s-a făcut în unele laboratoare proba de specificitate. Ne vom baza deci pe rezultatele obţinute în laboratoarele noastre, precum şi în cele controlate de noi.

Posed însă date numeroase care demonstrează în mod evident infecţia prin apă şi deci importanţa laboratoarelor pentru examenul apei în timpul holerei.

Astfel, s-au constatat bacilii holerei :

1. În Graşi, a fost un centru de infecţie, unde localnicii au fost infectaţi de soldaţii care şi-au spălat rufele la o fîntînă situată în centrul localităţii. Fîntîna a fost infectată (vibrioni) şi în jurul ei s-a ivit o zonă holerică destul de mare.

2. În Olt (Drăgăneşti) la 11 septembrie s-au ivit 96 cazuri, începînd dintr-o localitate care avea o fîntînă infectată (bacilii holerei). După drenarea mlaştinii din jurul fîntînii, a încetat epidemia.

3. În Viişoara (Teleorman), au apărut primele cazuri la 19 iulie. Combaterea holerei s-a efectuat aci în mod defectuos, apa din marele lac învecinat s-a analizat, găsindu-se bacilii holerei (Vasiliu). Vaccinările s-au făcut în mod insuficient. Aci epidemia s-a menţinut pînă în octombrie cu 84 cazuri, dintre care, 41 decese.

4. În Alexandria, în unul din centrele de infecţiune (ţigănimea) a fost o fîntînă ce conţinea vibrioni (Vasiliu).

5. În Slobozia, întreaga zonă infectată (ţigănimea), s-a alimentat cu apa rîului Ialomiţa, tocmai în josul unui rîuleţ infectat cu materii fecale. Chiar la locul unde se lua apa, s-au găsit vibrionii holerei. După prohibirea din consumaţie a acestei ape, epidemia a încetat, reapărînd atunci cînd s-a ridicat această prohibiţie.

6. În Caracal, cu un mare număr de holerici şi cu o durată lungă a epidemiei, s-au găsit vibrionii holerici în 6 fîntîni (dr. Marbé), în împrejurimile cărora au existat cazuri de holeră. La aceste fîntîni s-au spălat rufele soldaţilor întorşi din Bulgaria. Chiar în fîntînă s-au găsit bucăţi de uniformă ale soldaţilor bulgari.

7. Într-o fîntînă superficială a lazaretului de la Cocargeaua (Ialomiţa), lazaret instalat în localul de şcoală, s-au găsit bacilii holerici, după ce copilul învăţătorului care locuia în vecinătate a murit de holeră, infectîndu-se prin apa acelei fîntîni.

8. Olaru (Argeş). O fîntînă din zona holerică a conţinut în apa ei bacilii holerei (11 octombrie).

9. Boldu (R. Sărat). Apa fîntînii lui G. Seclu, unde au apărut cazuri de holeră, a conţinut la 6 octombrie bacilii holerei.

10. R. Sărat. Fîntina lazaretului holeric a conţinut la 27 septembrie bacilii holerei.

11. Tot astfel fîntîna lui Const. Popa în R. Sărat, în curtea căruia s-au ivit cazuri de holeră, a conținut vibrioni (26 septembrie).

12. În puțurile din com. Perișaru (Brăila) s-a găsit germenul holerei (dr. Iorgandopol).

Este deci neîndoios că în această epidemie au fost numeroase focare datorite infecțiunii prin apă și medici care au omis examenul apei au avut decepția să asiste la o mare întindere a epidemiei cu caracter rebel în regiunile contaminate.

III. CÎTEVA DOCUMENTE DESPRE PURTĂTORII DE VIBRIONI

În focarele holerice se găsesc de multe ori persoane sănătoase, care mai înainte nu au suferit de holeră sau diaree și care prezintă bacilii holerei în dejecțiunile lor. S-a afirmat de unii că acești bacili ar fi mai puțin toxici decît bacilii proveniți de la holerici, însă considerînd că un holeric poate să infecteze 2 persoane, una devine a doua zi holerică, cealaltă purtătoare de vibrioni. Vibrionii provenind de la același izvor, nu este de fel probabil că în timp de o zi vibrionii să-și fi schimbat astfel caracterele în intestinele purtătorului, încît să fi devenit inofensivi. Într-adevăr, cercetări întinse au arătat că nu există nici o diferență, în ce privește toxicitatea vibrionilor, între vibrionii de la holerici și de la purtători.

Experiențele noastre au confirmat din nou acest fapt. Anume, la animale puțin sensibile pentru holeră, vibrionii introduși în intestine se pot menține cîteva zile întocmai ca la purtători, fără să-și modifice caracterul. Apoi, bacilii izolați de la purtători au arătat același grad de aglutinare și de toxicitate pentru cobai, ca și vibrionii de la holerici.

Trebuie deci să fie o altă cauză, care face că în intestinele multor oameni, bacilii pot trăi fără a produce holera.

Această cauză este rezistența individuală a purtătorului. Într-adevăr, dl. dr. Orleanu s-a putut convinge la București, că într-o familie vaccinată de 2 ori, la o servitoare, care a trăit cu un soldat demobilizat 3 săptămîni după vaccinare, avînd o singură dată un scaun lichid, fără să fi fost o singură zi bolnavă, s-au găsit bacilii holerei. Deja a 2-a zi, femeia, nemaiavînd diaree, nu s-au mai găsit vibrionii în dejecțiunile sale.

Cazul acesta arată că vaccinarea a făcut ca femeia în loc de a căpăta holera, să devină pentru o zi purtătoare de vibrioni fără să se îmbolnăvească.

Numărul purtătorilor variază după epidemii, după rezistenţa organismului, după etate, după densitatea focarului unde s-a ivit boala, şi chiar cîteodată după condiţiunile meteorologice; se afirmă că s-ar fi înmulţit numărul purtătorilor după ploi torenţiale.

Este aproape inutil a mai adăuga că depinde mult şi de exactitatea examenului fecalelor. Acolo unde nu s-au examinat fecalele decît cu microscopul şi pe apa-pepton, examinîndu-se numai tuburile în care s-a dezvoltat o membrană fină, s-au găsit fără îndoială mai puţini purtători decît unde s-a examinat şi aglutinarea. Din contra, unde s-a judecat după prezenţa sub microscop a unor bacili curbaţi, s-au găsit mai mulţi purtători decît sînt în realitate, fiindcă nu fiecare bacil curbat este vibrion al holerei.

În armata din Bulgaria, numărul purtătorilor pare a fi fost relativ mare, căci printre soldaţi s-au găsit mulţi indivizi rezistenţi, şi acolo aglomerarea, adică ocazia de infectare, era mare.

Să cercetăm cîteva documente culese asupra raportului dintre purtători şi holerici, în ţară. În acelaşi timp vom vedea dacă vaccinarea are oarecare influenţă asupra purtătorilor. Astfel:

1. La T. Măgurele, de la 26 iulie pînă la 7 septembrie, 129 cazuri de holeră cu 79 morţi. Au murit mai cu seamă bătrîni (28). Însă s-a vindecat, între alţii, un bătrîn de 95 de ani. În acelaşi timp erau 120 de purtători, mai mult copii. S-au vaccinat 1000 de persoane o dată, 1—200, de două ori. Printre cei vaccinaţi erau mai mulţi purtători. Nici un purtători nu s-a îmbolnăvit.

Am putut constata că cele mai multe cazuri au provenit de la soldaţii care au pătruns în oraş, fără voie şi nedezinfectaţi; ei s-au întors în cîmpul de observaţie numai după protestarea populaţiei. Însă nici unul dintre soldaţii care au infectat oraşul nu s-a dovedit că ar fi fost un purtător. Una din primele purtătoare era o spălătoreasă; (dr. Glineanu).

2. Axintele (Ialomiţa), infectat de la soldaţi. Au fost 46 cazuri cu 18 morţi şi 12 purtători, de la 3 la 28 august. Pe cînd mulţi contacţi s-au îmbolnăvit, nu s-a îmbolnăvit nici un purtător.

3. Zimnicea (Teleorman); 71 cazuri cu 40 morţi, 44 purtători (2 spălătorese). Nici un purtător nu s-a îmbolnăvit de holeră. S-au găsit mai mulţi purtători printre refugiaţii turci izolaţi, printre rezervişti şi prin ţigănime, decît în populaţia indigenă (dr. Glineanu).

4. La Călăraşi, s-a constatat că în armată, pe lîngă 6 bolnavi erau 14 purtători. Din contră, populaţia civilă avea între 78 holerici, numai 7 purtători.

5. Mai cu seamă la copii s-au găsit în Teleorman mulţi purtători. Astfel, o femeie a murit de holeră avînd 8 copii de la 6 la 13 ani, toţi nevaccinaţi şi purtători, care nu s-au îmbolnăvit. Din contra, morţii cei mai mulţi sînt printre bătrîni, urmînd femeile (dr. Glineanu).

6. La Galaţi, pe lîngă 38 bolnavi cu 31 morţi, au fost 39 purtători.

7. Alexandria (Laborator). S-a constatat că cei vaccinaţi devin mai rareori purtători. Au fost 89 bolnavi. Printre 24 purtători, 22 erau nevaccinaţi (dr. Vasiliu).

8. Viişoara (Teleorman). Soldaţi sănătoşi au infectat familiile lor, însă nu erau purtători. Dar printre soldaţii care s-au îmbolnăvit în timpul epidemiei, s-au ivit 9 purtători.

9. Ştefăneşti (Ilfov). Printre 37 cazuri, au fost 19 purtători, jumătate s-au vaccinat, nici unul nu s-a îmbolnăvit (dr. Smîdu).

10. Brînceni (Teleorman), 22 bolnavi, 12 morţi, 21 purtători.

11. Cocargeaua (Ialomiţa), 25 cazuri cu 13 morţi şi 9 purtători într-un singur cătun, Fiatru, cel mai neigienic şi cu cea mai mare aglomerare. Toţi purtătorii au fost vaccinaţi în urmă şi nici unul nu s-a îmbolnăvit.

Trebuie să adăugăm că numărul purtătorilor menţionat nu este exact, căci pe de o parte unele laboratoare au găsit prea mulţi purtători, pe de alta, nu s-a examinat întreaga populaţie, ci de obicei numai focarele şi cei izolaţi. Cu toate acestea, se pare că cei vaccinaţi devin mai rareori purtători; e sigur că vaccinarea purtătorilor nu provoacă boala iar din purtătorii examinaţi, nici unul n-a devenit holeric şi nici unul n-a dat naştere la vreun focar de holeră.

Toate aceste fapte noi sînt de mare importanţă şi sînt în mare parte în contrazicere cu cele ce s-au afirmat despre purtători. Pe baza acestor fapte *putem deci afirma că purtătorii sînt departe de a fi atît de periculoşi pentru propagarea boalei precum s-a afirmat de unii autori.*

Să căutăm acum, cît timp păstrează purtătorii microbul. S-au examinat purtători din 5 în 5 zile, de 3 ori. Aceste examene au arătat că la cei mai mulţi purtători, aceşti microbi au dispărut, 5 zile după ce s-au găsit vibrionii şi n-au mai reapărut. Excepţiune au făcut turcii izolaţi la Zimnicea şi în alte părţi, care se găseau într-o mare mizerie. Pe cînd la 50 de purtători de la Zimnicea, la 3—5 zile după constatarea vibironilor ei au dispărut, la purtătorii turci, în mai multe cazuri, vibrionii s-au păstrat pînă la 14 zile (dr. Glineanu).

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1. La spitalul din Alexandria s-a găsit un purtător care a păstrat bacilii 11 zile [1], ceilalţi pînă la 6 zile. Foştii bolnavi au păstrat însă vibrioni pînă la 23 zile.

2. În Teleorman, se pare că purtătorii vaccinaţi în urmă au păstrat bacilii mai puţin timp (4 zile), decît cei nevaccinaţi (8—10 zile).

3. La Ştefăneşti, dintre toţi 19 purtători examinaţi 5—6 zile după apariţia vibrionilor, la nici unul nu s-au mai găsit vibrioni, fie că au fost vaccinaţi, fie că n-au fost. Nici unul din purtători n-a dat boala şi nici unul nu s-a îmbolnăvit de holeră.

O altă chestiune importantă este, *dacă purtătorii sau nepurtătorii au dat naştere la holeră sau la continuarea epidemiei.* Pentru a lămuri această chestiune, aduc cîteva date:

1. La T. Măgurele s-au izolat 120 purtători şi 1361 contacţi; din cei izolaţi ca purtători nu s-a îmbolnăvit nici unul, din contacţi (nepurtători), 11 (dr. Paşcanu).

2. La Axinte (Ialomiţa), printre izolaţii nepurtători (aproape 200), s-au îmbolnăvit 16; printre 12 izolaţi purtători, nici o îmbolnăvire.

3. La Zimnicea, printre 340 contacţi s-au îmbolnăvit 5, iar printre 44 purtători, nici unul (toţi au fost vaccinaţi în urmă). Printre vaccinaţi, s-au căutat şi nu s-a găsit nici un purtător.

4. La laboratorul nostru, printre 5323 contacţi sînt: 320 holerici, 170 purtători; printre purtători, nici unul n-a devenit bolnav.

5. Circ. Piatra (Teleorman); 41 holerici, printre 315 contacţi o îmbolnăvire; printre 18 purtători, nici un holeric.

Neapărat, nu trebuie confundaţi purtătorii cu cazurile uşoare de holeră care s-au declarat cîteodată printre cei izolaţi, nici cu convalescenţii şi foştii holerici.

Din aceste date şi multe altele asemănătoare, rezultă că *nu purtătorii prezintă pericolul cel mai mare în răspîndirea boalei.* Mai reiese de aici că persoanele infectate, care se îmbolnăvesc, nu conţin vibrioni (sau numai rareori) mai mult de o zi, înainte de manifestarea boalei.

Trebuie deci presupus şi pentru om, ceea ce am constatat pentru cobai în anul 1888, că infectînd direct intestinele cobaiului, peste cîteva

---

[1] Dacă mai mulţi medici afirmă că cei mai mulţi purtători au bacili în intestinele lor mai mult decît 1—5 zile, aceasta depinde ori de examenul defectuos (fără probe de specificitate) sau de încetineala examinării. Dacă rezultatul examenului al 2-lea al purtătorilor soseşte după 4—5 zile, aceasta face ca intervalul de 5 zile între luarea probelor şi cu timpul care a trecut de la trimiterea şi răspunsul la a doua examinare să fie de 11—14 zile, pe cînd prezenţa microbului în intestine, în realitate nu era poate mai mare decît de 2—4 zile. Nu mă bazez deci decît pe reacţiuni de specificitate şi pe examene repezi.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ore deja se produce o cultură abundentă de bacili, care a dat naștere la fenomenele boalei, întocmai precum o însămînțare în eprubetă dă peste 22 ore o cultură cu maximum de dezvoltare. Astfel și experiențele făcute la om, folosind culturi de holeră (Oergel, Stricker, Pettenkofer, Emmerich, Mecinikov etc.), au arătat că boala s-a manifestat întotdeauna 12—40 ore după infecțiune.

Acest fapt ne face să ne întrebăm, *care este adevărata durată a incubațiunii boalei.* Neapărat nu 5 zile, cum se presupune astăzi, căci atunci s-ar găsi bacili la cei izolați care s-au îmbolnăvi peste 5, 4, 3 sau 2 zile; însă niciodată n-am putut constata acest lucru. O altă probă, care dovedește că incubațiunea boalei nu este de 5 zile, este faptul că de multe ori, deja 16 sau 24 ore după contactul cu un holeric sau un purtător extern, o persoană poate muri de holeră.

Iată două cazuri.

1. În Rusănăștii-de-jos (Romanați), fiind mai multe cazuri de holeră, sosește o femeie de la Mîndra (Teleorman) unde nu era boala; după ce a stat cîteva ore la părinții ei, unde era un caz de holeră, se întoarce. Se îmbolnăvește după cîteva ore și moare peste 36 ore după contact.

2. De la Orhania vine un automobil la Rahova, unde nu era holeră. Automobilistul mănîncă cu o santinelă de la Rahova și se întoarce peste cîteva ore. Deja peste 14 ore, santinela se îmbolnăvește și după 28 ore de la contact, moare de holeră (dr. Vasiliu).

Dar se va zice că sînt și multe cazuri, care arată o incubație lungă; la aceasta voi răspunde că incubațiuni mai lungi nu se pot dovedi prin fapte, căci intervin purtătorii externi. Cu alte cuvinte, dacă santinela din exemplul de mai sus s-ar fi îmbolnăvit mai tîrziu, aceasta nu ar fi dovedit o incubație mai lungă, căci s-ar fi putut explica foarte bine prin aceea că i s-au molipsit mîinile sau hainele de la automobilistul purtător extern, sau că mîncînd împreună, să fi lăsat resturi de mîncare infectate și prin care santinela s-ar fi putut infecta mai tîrziu.

S-ar putea invoca și alte cazuri, destul de rare de altfel, cazuri de holeră mai ușoară și cu durată mai lungă, care pot contribui la răspîndirea boalei. Am constatat 2 atare cazuri:

1. Dl. medic primar Nicolau îmi relatează un caz, unde un soldat din Regimentul 19 artilerie, vaccinat de 3 ori la Zimnicea, vine la 9 august la București, descinde la hotelul Traian și se îmbolnăvește de diaree; la 10 august, tot cu diaree, merge la Brebu (Prahova), unde stă pînă la 13 august. La 14 august îl vede dl. dr. Friedmann; la 15 august se manifestă vărsături, crampe, diaree riziformă și se

găsesc vibrionii holerei. A fost bine izolat acasă la dînsul, fără ca familia să se fi infectat.

2. Al doilea caz (Savopol) s-a întîmplat în Teleorman, unde un bărbat a suferit 4 zile de diaree, fără să fi fost altfel bolnav, îmbolnăvindu-se a 5-a zi de holeră gravă.

Aceste persoane nu sînt nici purtători de vibrioni, nici nu se găsesc în incubaţiunea boalei, căci sînt de la început bolnavi de o formă uşoară de holeră, care la un moment dat, se agravează.

Aceste cazuri nu trebuie însă confundate cu altele, unde persoane cu diaree neholerică se infectează la un moment dat cu holeră. Într-adevăr, persoane cu boale ale aparatului digestiv sînt foarte predispuse pentru holeră, şi cunosc mai multe cazuri ivite la copii cu gastroenterită, cu dizenterie, cu febră tifoidă sau cu apendicită.

Deci, dacă incubaţia boalei este numai de 24 ore şi nu de 5 zile, şi dacă, şi purtătorii de vibrioni în cele mai multe cazuri pierd microbii în 3—5 zile, cum se explică că ţara s-a infectat de la soldaţi, care nu au fost purtători de vibrioni şi nici nu sînt în stadiul de incubaţie al boalei ?

Nu rămîne alt răspuns decît că rufăria, efectele şi corpul acestor soldaţi, în parte foşti holerici sau foşti purtători, n-au fost bine dezinfectate şi că au purtat astfel vibrioni vii, care la o ocazie, mai cu seamă cu ocazia spălării rufăriei lor, au dat naştere la focare holerice. Am putea numi aceste persoane *purtători externi de vibrioni* pentru a nu repeta descrierea modului prin care ei produc infecţiunea şi făcînd şi o concesie modei de a vorbi de purtători de vibrioni. *În mare parte, aceşti purtători externi sînt deci cei care au infectat ţara, rămînînd cîteodată sănătoşi, sau infectîndu-se şi ei de la efectele lor sau de la apa infectată prin efectele lor.*

La Ştefăneşti am observat un caz interesant şi complicat de infecţiune.

Într-o casă murdară de la Pasărea (Ştefăneşti), la 5 august se îmbolnăveşte şi moare de holeră Smaranda Voicu. La 16 august revine din Bulgaria în aceeaşi casă, rezervistul Gh. Niţă. La 23 august se îmbolnăveşte aici soacra şi socrul său, Voicu Ioniţa şi Voicu Ion, care n-au fost vaccinaţi.

Se afirmase imediat că acest rezervist e purtător de vibrioni şi a infectat aceste persoane ; însă examenul dejecţiunilor a dovedit că nu era purtător.

La 26 august se îmbolnăveşte şi rezervistul de holeră şi moare (cel din urmă caz din Ştefăneşti).

Deci rezervistul, deși venit din Bulgaria, a fost infectat din efectele sau din apa infectată de primul caz, ori imediat, ori prin intermediul celorlalți doi îmbolnăviți.

Dacă nu s-ar fi examinat sau dacă s-ar fi examinat în mod superficial fecalele rezervistului, s-ar fi conchis în mod greșit că purtătorii păstrează vibrionii vii timp de 15 zile și că purtătorii prezintă un mare pericol de infecțiune.

Cred că prin aceste constatări se poate afirma : 1) că vibrionii de la purtătorii de vibrioni sînt tot atît de activi ca și cei proveniți de la holerici ; 2) că purtătorii de vibrioni se produc mai cu seamă în condiții de mizerie, în aglomerații și la copii ; 3) că purtătorii pierd vibrionii în cele mai multe cazuri pînă la 5 zile de la contaminarea lor ; 4) că purtătorii, în numeroasele mele constatări, nu s-au îmbolnăvit de holeră ; 5) că de obicei purtătorii nici nu au dat naștere la îmbolnăviri ; 6) că printre vaccinați, purtătorii erau mai rari, că vaccinarea purtătorilor n-a produs la ei nici o îmbolnăvire, dar nici o diminuare a timpului cît au purtat vibrioni ; 7) cauzele pentru care purtătorii n-au intervenit în cazurile mele la propagarea boalei, erau probabil : a) faptul că cei mai mulți purtători au scaune consistente și n-au decît un scaun pe zi, dejecțiunile lor sînt deci departe de a răspîndi și de a murdări mîinile și rufăria în aceeași măsură ca la holerici ; b) mai trebuie considerat că scaunele fiind consistente se usucă repede pe mîini sau alte obiecte ; c) cauza principală însă, pentru care purtătorii n-au răspîndit boala, este faptul constatat de mine, că cei mai mulți purtători nu au bacili în intestinele lor, decît 2—5 zile.

S-ar putea face obiecțiunea că purtătorii au vibrioni timp de mai multe săptămîni sau luni, dar că acești vibrioni fiind de multe ori puțini la număr, ei nu se pot găsi prin procedeele obișnuite ; această idee nu este însă admisibilă, căci metoda pentru găsirea vibrionilor fiind destul de fină, ar trebui printre miile de examinări ale foștilor purtători să se mai găsească cazuri de purtători. Însă făcîndu-se aceste cercetări în condițiuni ireproșabile, niciodată nu se găsesc purtători atît de cronici.

Înainte de a trece la măsurile pentru a *împiedica redeșteptarea holerei la primăvară,* țin să mai semnalez cîteva observațiuni interesante, care s-au putut face cu ocazia campaniei antiholerice.

Cazuri de holeră fără vibrioni (?). Nu știu cum să interpretez faptele constatate în mai multe rînduri în holeră, în care s-au găsit vibrioni.

1. Astfel, la T. Măgurele, s-au constatat 4 cazuri de holeră în focare holerice, la bătrîni, cu toate semnele boalei, dar la care nu s-au găsit vibrioni.

2. La Cocargeaua (Ialomiţa) era o epidemie destul de gravă; în prima zi de boală au fost 16 cazuri cu 7 morţi şi dejecţiunile primelor cazuri s-au trimis pentru analiză la Călăraşi şi la Bucureşti; la nici unul dintre bolnavi nu s-au găsit bacili, s-au găsit însă la purtători. Eu îmi explic acest rezultat negativ astfel: sticlele în care s-a trimis materialul au fost dezinfectate printr-o substanţă care omora vibrionii în scaunele lichide, dar care nu putea să-i distrugă în fecalele consistente ale purtătorilor.

Altă observaţiune era *asociaţiunea holerei cu febra tifoidă,* care s-a declarat aproape în toată ţara spre sfîrşitul epidemiei holerice. Această asociaţie am observat-o în 5 cazuri. Boala a început de obicei cu febră, vărsături şi diaree, şi s-a găsit pe lîngă bacilul febrei tifoide (aglutinine) şi vibrionul holerei. Mersul boalei era destul de favorabil. Din cei observaţi, numai unul a murit.

1. La Bucureşti, în spitalul Colentina, este primit un rezervist din Bulgaria, cu febră ascendentă, vărsături, diaree holeriformă. În acest caz, vibrionii au dispărut împreună cu febra şi au reapărut după 4 zile după ce febra a revenit, pentru a dispare din nou în mod definitiv împreună cu febra.

2 şi 3. La Branoliţa (Dolj), spre sfîrşitul epidemiei holerice, s-a observat la o femeie şi la fiica ei, o febră tifoidă tipică, la care s-au găsit, pe lîngă reacţiunea Widal şi bacilii holerei; au avut diaree şi vărsături frecvente. Fata a murit în profundă adinamie, pe cînd mama s-a vindecat.

4. La Zimnicea, dl. Vasiliu a făcut autopsia unei femei moarte de febră tifoidă, la care deja în viaţă s-a găsit bacilul tific lîngă cel holeric. Moartea a provenit printr-un flegmon de la intestinul perforat spre regiunea retroperitoneală dreaptă şi care s-a prelungit la coapsă. În intestine şi în flegmon, s-au găsit vibrionii holerei.

5 şi 6. Cazuri care mi s-au semnalat fără a mi se da amănunte.

7 şi 8. Două cazuri de la R.-Sărat.

Aceste cazuri prezintă un deosebit interes, căci arată că *măsurile care au făcut să dispară holera nu erau suficiente pentru a împiedica apariţia febrei tifoide.* Se pare deci, că măsurile generale nu erau executate sau n-au putut fi executate, şi că dispariţia holerei s-a datorit mai mult vaccinaţiunii, care nu are nici o acţiune asupra febrei tifoide.

Asociaţia boalei arată mai departe că un bacil nu exclude pe celălalt şi că febra tifoidă nu împiedică dezvoltarea vibrionului holerei şi poate chiar să deştepte infecţiunea holerică.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV. VALOAREA DIFERITELOR MIJLOACE ÎNTREBUINȚATE PENTRU COMBATEREA HOLEREI

Să vedem acum care din măsurile luate sau care mijloace terapeutice au avut cel mai bun rezultat în stingerea epidemiei.

Scopul acestei comunicări prealabile nu este tocmai de a-mi asigura prioritatea rezultatelor obținute, ci mai mult ca să consemnez aceste rezultate, pentru perfecționarea măsurilor care trebuiesc luate pentru preîntîmpinarea holerei în genere și în special a epidemiei, care ne amenință la primăvară.

Înainte de toate, trebuie să constatăm că epidemia aceasta, cu vreo 16 000 de bolnavi și aproape 5 000 de morți, a fost foarte gravă și întinsă, și că a durat mult timp, astfel încît în teză generală, cu toate sacrificiile mari făcute, nu ne putem făli cu rezultatele obținute în combaterea ei.

Nu voi intra aici în critica acestei acțiuni, căci m-aș expune din nou la cele mai violente atacuri din partea acelora pe care ar trebui să-i dezaprob.

M-am mărginit deci aici, să arăt cîteva modeste rezultate obținute cu mari greutăți, prin studierea amănunțită a unora dintre regiunile cele mai bîntuite și care m-au condus la aprecierea și modificarea mai multor mijloace întrebuințate pentru prevenirea și vindecarea boalei.

Printre aceste mijloace, precum se vede, îngrijirea și curarisirea bolnavilor nu joacă rolul principal; căci, înainte de toate, îngrijirea oricît de bună nu are influență asupra profilaxiei și întinderii boalei. Dar la Orhania, am putut observa mai mult încă; adică în timpul cînd nu existau ambulanțe, nici paturi, nici posibilitatea unei îngrijiri, nu au murit mai mulți soldați de holeră decît atunci cînd au venit ambulanțele și cînd îngrijirea bolnavilor nu lăsa nimic de dorit. La început, mortalitatea a fost foarte mică, de aproximativ 10% și se putea observa anume că aproape toți bolnavii care supraviețuiau a 2-a zi de boală, scăpau, cu toată lipsa de îngrijire.

Mai tîrziu, în populația civilă, cu toată îngrijirea bună, mortalitatea s-a urcat la peste 50%.

Prin aceasta nu vreau decît să insist asupra insuccesului ingrijirii și tratamentului dat bolnavului, comparativ cu succesul mare al măsurilor profilactice raționale, dovedit în atîtea epidemii anterioare.

Cu toate acestea, mai mulți medici afirmă că ar fi găsit mijloace pentru a diminua mortalitatea de holeră. Dl. dr. Marbé afirmă că prin injecţiuni de vaccin amestecat cu cantităţi mari de ser artificial, ar fi făcut ca mortalitatea să se scoboare la 32%, iar alţi medici afirmă că ar fi produs o scădere şi mai mare a mortalităţii prin diferite mijloace: tratamente cu atropină, adrenalină, combinate cu injecţiuni abundente de ser.

Se impune deci în viitor un studiu sistematic al acestor metode de tratament; căci orice tratament executat pe un teren limitat, faţă cu varietăţile mari naturale ale mortalităţii în holeră, nu au o valoare prea mare; numai experienţele largi şi bine controlate, vor putea da rezultate sigure.

Mult mai sigure sînt rezultatele obţinute în profilaxia boalei în diferite regiuni.

Pot afirma în teză generală că acolo unde s-au executat măsurile preconizate de marele Koch şi printre care îngrijirea de apă de băut este cea mai importantă, holera nici nu s-a răspîndit mult, a şi dispărut repede.

Asemenea şi vaccinarea cu un vaccin bun, în mod generalizat, a dat totdeauna cele mai bune rezultate. Astfel la Bucureşti, unde holera s-a introdus în 7 sau 8 rînduri, nu s-a produs decît un singur focar la Ciurel, printre ţigani, care deşi aveau o gură de apă a primăriei, s-au servit de apă de puţ, ce a scăpat poate atenţiunii autorităţilor.

La Bucureşti, în urma insistenţelor mele, s-a suprimat în timpul epidemiei apa de la filtrele de nisip, care deşi dădeau în timpuri normale o apă bună, în timpul epidemiilor, mai cu seamă acum cînd trupele infectate au cantonat în jurul Capitalei, ar fi putut fi uşor infectate.

Se zicea că este necesar a se amesteca apa filtrată cu cea din profunzime, pentru a îndulci apa şi pentru că apa din profunzime, care dădea 60—70 000 de metri cubi pe zi, ar fi insuficientă.

Însă experienţa a arătat că apa n-a lipsit în timpul epidemiei, că era excelentă şi n-a dat naştere nici la boli, nici la alte inconveniente. Această apă nu conţine de loc microbi. Ar trebui deci ca şi în timpuri normale să rămînem cu această apă.

Apoi la Bucureşti, s-au vaccinat cei care sînt expuşi de a fi infectaţi: măturătorii, spălătoresele, agenţii sanitari, sergenţii etc. Într-adevăr, agenţii care au căutat asiduu şi au descoperit cazurile de holeră, nu s-au infectat. S-a făcut imediat examenul dejecţiunilor celor contacţi şi cei suspecţi erau izolaţi la Spitalul Colentina, unde, întocmai ca în restul ţării, s-au izolat cei suspecţi, de bolnavi, de contacţi şi de purtătorii de vibrioni.

La spital, s-au făcut apoi noi examene, care după părerea mea au durat prea mult, *căci constatînd că incubaţiunea boalei nu este de*

5 zile și că aproape toți purtătorii pierd bacilii în 3—5 zile fără ca bacilii să apară din nou, am recomandat reducerea examenelor contacților la un singur examen și ale purtătorilor la două, în interval de 3 sau 4 zile, mulțumindu-mă cu 1 sau 2 examene negative pentru a elibera pe cei izolați.

Numai la convalescenți am observat de multe ori o durată mai lungă a prezenței vibrionilor și cîteodată chiar reaparițiunea lor după o perioadă de absență. Numai la aceste persoane aș menține deci un examen repetat cel puțin de 3 ori la distanțe de cîte 5 zile și continuat pînă la 2 examene negative.

Această scurtare a izolării, ar trebui însă compensată printr-o dezinfecțiune radicală a persoanelor, prin dușuri antiseptice și prin dezinfecțiunea absolută a tuturor efectelor care ar putea păstra vibrioni vii.

De multe ori m-am convins că administrațiunea și diferite persoane influente, au căutat să eludeze izolarea și dezinfecțiunea, și au permis aglomerări de oameni și deschiderea bîlciurilor, în detrimentul luptei antiholerice. Va trebui deci mărită puterea executivă a medicului sanitar, față de influențele politice.

Toți cei izolați la București au fost vaccinați de 2 ori cu vaccinul nostru, dar și locuitorii neizolați, și care ar fi putut avea contact cu bolnavii au fost vaccinați, și casa și curtea dezinfectate în mod radical.

Astfel, combinînd măsurile clasice cu cele moderne, nu s-au format focare și nu s-a întins boala la București, care a scăpat cu 41 cazuri din care 19 mortale, cea mai mare parte provenite din afară.

Tot astfel s-a procedat, în limitele posibilității și în județul Ilfov, care întocmai ca și Capitala, formează o regiune aproape indemnă în seria județelor mult infectate de la marginea Dunării.

Pentru a face ca și celelalte județe să capete un mai mare grad de rezistență împotriva holerei, va trebui să se procedeze deci în mod analog. Adică, în prima linie, să se asaneze localitățile, procurîndu-le o apă bună de băut. Acest lucru se poate obține în modul arătat mai sus. Unde se poate, prin înlocuirea puțurilor infectate cu izvoare, căci după studiile noastre, în foarte multe localități se găsește apă în profunzime; ori prin fierberea apei, procedeu care însă n-a dat rezultatele așteptate, din cauză că nici nu s-a procurat populațiunii destulă apă fiartă și nici acolo unde populațiunea dispunea de atare apă, nu a băut-o.

În acest caz, cred că răspîndirea întrebuințării apei acidulate cu oțet sau esență de oțet în proporțiuni potrivite va da un rezultat mai bun, căci țăranii noștri beau cu plăcere această apă. Am constatat că un adaos de o parte acid acetic la 400—500 părți apă omoară bacilul holerei în cîteva minute. Ar trebui însă, în acest caz, ca administrațiunea să fie asigurată că nu se bea în timpul holerei altă apă, decît cea acidulată.

Al patrulea mod de a asigura o apă mai bună localităților care nu dispun de o apă de suprafață destul de clară, este de a nu permite luarea ei de la mal, ci de a construi niște pontoane sau poduri, care să se întindă mai mulți metri spre mijlocul apei, unde este mai clară și nu conține vibrionii holerei. Cred că cel din urmă procedeu va da cele mai bune rezultate.

In orașele care au conducte pentru alimentare cu apă, va trebui revăzută puritatea apei și apoi înființate guri de apă pentru populațiunea cea mai expusă, cea de la periferia orașului.

Nu cred că la noi în țară, alte procedee mai complicate s-ar putea întrebuința cu mai mult folos.

Am arătat cum *ar trebui simplificată izolarea și cum ar trebui combinată cu vaccinarea.*

În ce privește vaccinarea, ar fi de dorit ca acest mijloc excelent de imunizare să fie aplicat astfel, ca să nu dea numai rezultate individuale; am văzut însă ce greu este a vaccina, astfel încît să înceteze boala prin vaccinare, deoarece dacă într-o localitate rămîn numai cîțiva indivizi nevaccinați, aceștia de multe ori se îmbolnăvesc și întrețin astfel epidemia.

Trebuie deci neapărat să se găsească mijloace legale pentru a se putea executa în toate focare de holeră, o vaccinare absolut generală. Vaccinațiunea va trebui să fie deci generală, mai cu seamă în regiunile bîntuite ale județelor Dolj, Romanați, Teleorman și Ialomița, precum și anume, în părțile cele mai neglijate ale orașelor din aceste regiuni și unde au fost cazuri de holeră.

Va trebui organizat la timp un serviciu pentru descoperirea cazurilor, lazarete și încăperi pentru izolare: nu vom neglija nici purtătorii de vibrioni și izolarea lor care deși redusă, trebuie să fie de cea mai mare severitate, însă vom da o atențiune deosebită dezinfectării complete, pentru a nu crea *purtători externi,* care sînt propagatori frecvenți ai boalei.

Ca mijloace de dezinfectare se recomandă nişte duşuri cu soluţiuni uşor antiseptice şi dezinfectarea efectelor cu formol, în cutii sau lăzi bine închise.

Rufăria va fi neapărat tratată cu dezinfectante şi apoi fiartă, şi unde există aparate de dezinfectare, ele vor fi întrebuinţate; dar faţă cu puţina rezistenţă a vibrionilor holerici, se pot omorî în mod radical şi prin mijloacele mai sus menţionate.

Pe lîngă toate acestea, va trebui neapărat să se facă la facultăţile noastre de medicină *cursuri de perfecţionare pentru d-nii medici sanitari, despre diagnosticul şi combaterea boalelor epidemice,* şi anume a holerei, cursuri care sînt chiar prevăzute în legea noastră sanitară.

Afară de aceasta, vor trebui luate *măsuri speciale de-a lungul rîurilor navigabile,* trebuie create staţiuni de observaţiune, trebuie îngrijit de apă de băut şi se recomandă vaccinaţiunea generală a pescarilor, a barcagiilor, a marinarilor şi mai cu seamă a lucrătorilor din porturi, precum şi a spălătoreselor.

Mai trebuie considerat că întinderea mare a holerei din această vară se datoreşte unei însămînţări foarte întinse din partea cărăuşilor şi a armatei, adică unor împrejurări defavorabile, care după toate prevederile nu vor mai avea loc la primăvară.

În rezumat, pe cînd ultima epidemie de holeră s-a combătut cu un succes mai mult sau mai puţin pronunţat, avîndu-se mai cu seamă în vedere pericolul din partea purtătorilor interni de vibrioni şi printr-o vaccinare forţamente incompletă, pe baza documentelor expuse, eu insist asupra necesităţii ca prevenirea boalei şi combaterea holerei în vederea primăverii, să se facă înainte de toate, prin aplicarea tuturor măsurilor preconizate de ştiinţa modernă, printre care procurarea unei ape bune de băut pentru toate localităţile ameninţate are rolul principal, înlăturarea cu cea mai mare îngrijire mai cu seamă a purtătorilor externi şi vaccinarea obligatorie şi completă a celor ameninţaţi, cu un vaccin cît se poate de eficace.

La aceste măsuri se mai adaugă ca factor principal şi frigul, care nu a făcut numai să înceteze focarele cele mai rezistente, ci care va face ca epidemia să nu se mai redeştepte decît numai în cazuri izolate, care vor fi uşor combătute.

Recomandarea acestor măsuri este bazată în mare parte pe rezultatele studiilor ştiinţifice expuse în mare parte în această lucrare şi care m-au condus la următoarele concluziuni:

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1. Vaccinaţiunile antiholerice sînt eficace şi trebuie deci privite ca un mijloc important pentru prevenirea boalei, oriunde s-ar ivi ea.

Dacă în epidemiile anterioare vaccinul nu a dat rezultate destul de convingătoare, aceasta se datora: a) vaccinaţiunii pe o scară prea mică; ea nu are efectul de a stinge epidemia decît dacă toată populaţiunea ameninţată, fără excepţiune, este vaccinată; b) faptului că vaccinarea a fost făcută în mare parte o singură dată; am arătat însă că o singură vaccinare chiar cu o cantitate mare de vaccin nu garantează organismul aşa de bine ca 2 vaccinări; c) că de mai multe ori, vaccinaţiunea s-a făcut cu cantităţi prea mici de bacili; d) că vaccinaţiunea s-a făcut fără a se lua în considerare starea igienică sau gradul de rezistenţă sau de expunere a celor vaccinaţi.

2. Prima vaccinare este urmată de o fază de 1—2 zile cînd vaccinul nu împiedică încă răspîndirea boalei, de multe ori sub o formă uşoară, şi se vede că în această fază cel vaccinat este chiar mai sensibil faţă de boală. Apoi urmează perioada de 6—10 zile de imunitate pronunţată, urmată de o lungă perioadă de imunitate mai slabă. A doua vaccinare, făcută 6—8 zile după cea dintîi, produce o imunitate mai forte şi mai durabilă, însă şi după a doua vaccinare se poate observa o uşoară slăbire a imunităţii, care durează 1—2 zile.

3. Vaccinarea purtătorilor de vibrioni nu prezintă inconveniente, însă nici nu contribuie pentru a scurta timpul cît purtătorii păstrează vibrionii.

4. Pentru a putea prepara repede o mare cantitate de vaccin concentrat, am introdus culturi în butelii mari de 1—5 litri, tapisîndu-le cu un strat de geloză.

5. Vaccinul produce la holerici o diureză mărită fără ca să mă fi putut convinge pînă acum că ea ar contribui la vindecarea boalei.

6. Sînt tulpini de vibrioni care produc simptome mai pronunţate la cei vaccinaţi, decît alte tulpine. Este deci util a se elimina din vaccin atare tulpine iritante.

7. Sînt tulpini de vibrioni holerici, care produc în sîngele omului cantităţi mai mari de substanţe imunizante decît alte tulpini. Un vaccin va fi deci cu atît mai eficace, cu cît va conţine tulpini mai active.

8. Activitatea imunizantă a vaccinului nu este proporţională cu acţiunea sa iritantă.

9. Laboratoarele neputînd examina în mod complet cantitatea cea mare de materii suspecte de holeră de la armată şi de la serviciile civile, aceste examene au lăsat mult de dorit ca repeziciune şi ca *exactitate. Am introdus deci un procedeu mai expeditiv şi care permite a satisface cereri numeroase în 10—12 ore, întrebuinţînd şi proba aglutinării.*

10. Am arătat că laboratoarele care nu lucrează cu metode specifice nu obţin rezultate exacte şi anume aceste laboratoare au găsit un număr exagerat de purtători; astfel, în timpurile unde nu mai era holeră, aceste laboratoare au găsit peste 30% de purtători, cînd în acelaşi timp, acolo unde s-a lucrat cu ajutorul probelor de specificitate, nu s-a găsit printre mii de examinaţi (recruţi, foşti purtători), nici un singur purtător.

Din aceeaşi cauză şi datele oficiale despre marele număr de purtători din epidemia de la 1913, precum şi despre lunga durată a purtătorilor depăşind mult cele găsite în alte ţări civilizate, trebuie privite ca greşite.

11. Cercetările noastre au arătat anume, că din peste 10 000 de cazuri examinate, purtătorii (care nu au avut mai înainte holeră) sînt mult mai puţini decît s-a afirmat; că, afară de foarte puţine excepţiuni, aceştia nu poartă microbii mai mult decît 2—5 zile şi că purtătorii periodici sînt foarte rari. Numai purtătorii cu diaree trecătoare pot păstra vibrionii timp de mai multe zile, foştii holerici chiar cîteva săptămîni. Şi în ce priveşte timpul cît purtătorii au vibrioni, laboratoarele în care nu s-a lucrat cu probele de specificitate au greşit, găsind că de regulă purtătorii ar păstra vibrionii timp de mai multe săptămîni.

12. Am stabilit că în cazurile observate de noi, purtătorii nu s-au îmbolnăvit de holeră şi cazurile sînt foarte rare cînd purtătorii bine stabiliţi transmit holera, pe cînd laboratoarele care au lucrat greşit, au găsit de multe ori că cei care au transmis holera, au fost purtători[1]).

13. Printre zeci de mii din cei izolaţi fiindcă au fost în contact cu holerici, acei care s-au îmbolnăvit nu au fost purtătorii, ci au fost indivizii care o zi sau două înaintea îmbolnăvirii lor nu au avut încă bacilii holerei în dejecţiunile lor.

14. Aceste fapte, pe lîngă alte fapte relatate, probează că incubaţiunea holerei nu este de 5 zile, cum se presupune, ci că nu e mai mare decît 24, rar 48 de ore.

---

[1]) Cred că orice om de ştiinţă ne va aproba dacă am făcut abstracţiune de constatările laboratoarelor care au lucrat cu metode incomplete şi care sînt deci în contrazicere flagrantă cu cele găsite în laboratoarele unde s-a lucrat cu metode perfecte. Acele laboratoare mi-au furnizat fapte cu totul insuficiente pentru a putea trage din ele rezultatele stabilite în această lucrare.

15. *Deci, dacă oameni venind din focare holerice infectează alte localităţi mai tîrziu decît după 14 zile, aceşti oameni nu sînt nici purtători, nici în stadiu de incubaţiune ci sînt în mică parte convalescenţi sau sînt persoane care poartă vibrionii în afară de organismul lor, pe efecte, rufe, alimente sau alte substanţe capabile de a conserva vibrionul etc. Aceste persoane ar putea fi denumite purtători externi.*

Am propus Direcţiunii sanitare să adreseze după un plan întocmit de mine, un chestionar tuturor medicilor care au combătut holera. Acest plan a fost revăzut de Consiliul sanitar superior. Sperăm că răspunsurile domnilor medici ne vor furniza un material bogat pentru confirmarea şi completarea acestor studii.

Termin această scurtă schiţă ştiinţifică şi prea puţin critică, aducînd mulţumirile mele vii acelora care mi-au permis a face aceste cercetări... precum şi valoroşilor mei colaboratori, domnul dr. Orleanu, medic şef al Capitalei, domnilor inspectori sanitari Rigani, Roşculeţ, Glineanu, care m-au însoţit în excursiunile mele ştiinţifice, domnului inspector Baroncea, domnului şef al statisticei dr. Kaminsky, domnului prof. Stănculescu şi mai cu seamă domnilor asistenţi şi ajutori ai institutului nostru: domnilor doctori Mironescu, Buşilă, Pop, Vasiliu, Musceleanu, domnilor Condrea, Olinescu, Calfaiani, Lăzărescu, Taufer şi domnişoarelor Leoneanu, Ionescu, Alexandrescu, Dimitriu, Protopopescu, care ne-au dat un preţios ajutor la prepararea vaccinului, la diagnosticul boalei, la lucrările ştiinţifice făcute pentru lămurirea atitor chestiuni de cea mai mare importanţă pentru combaterea holerei.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

STUDIU ASUPRA CELULELOR GIGANTE

I

Celulele gigante sînt formaţiuni atît de deosebite, încît de la începutul cercetărilor histologice, ele au format subiectul unor studii stăruitoare; se credea că studiind aceste mari formaţiuni ar fi uşor de cunoscut structura fină, precum şi originea celulei. Dar speranţa autorilor a fost înşelată, căci originea şi structura fină a celulei gigante nu au fost lămurite pînă în prezent; ele au dat loc la comunicări numeroase şi contradictorii.

Aproape toate noile păreri asupra celulei şi a relaţiilor sale cu lumea exterioară, aproape toate noile concepţii histopatologice şi etiologice au fost examinate şi în raportul lor cu celulele gigante.

La început, cînd materialul cunoscut era încă restrîns, se credea că aceste celule nu erau decît formaţiuni speciale ale măduvei oaselor; mai tîrziu, alte celule gigante au fost considerate caracteristice pentru tuberculoză şi în fine s-a admis că celula gigantă nu era decît o varietate a fagocitelor.

În ce priveşte geneza celulelor gigante, unii credeau că ele provin din tot felul de celule şi ţesuturi; alţii dimpotrivă, le considerau ca avînd o origine comună; concepţia unei origini diferite cîştigă apoi mulţi adepţi, ca şi părerea după care ele n-ar fi decît conglomerate celulare sau fuziuni celulare.

În timp ce unii autori încearcă să facă să derive formaţiunea lor din celule migratoare sau din leucocite, alţii pretind că celulele gigante iau naştere din celulele fixe. În fine, o părere aproape părăsită şi după care aceste celule ar trebui să fie considerate ca muguri vasculari, a fost din nou discutată. Fără îndoială, sînt formaţiuni vii;

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

totuşi, autori foarte serioşi pretind că ar fi în parte moarte; alţii susţin, dimpotrivă, că ar fi de natură amiboidă, alţii că ar fi rigide şi imobile şi alţii, în fine, pretind că ar fi în parte fixate de ţesuturile fixe. Pentru unii, nucleii lor s-ar divide prin simplă diviziune nucleară; pentru alţii, ele s-ar multiplica prin cariochineză.

Întrucît posed un material de observaţie foarte bogat asupra acestor formaţiuni şi întrucît am putut face, asupra acestor celule, observaţii noi, care vor contribui poate la lămurirea unora din problemele controversate, mă cred autorizat să public rezultatul cercetărilor mele. Chiar dacă rezultatele la care am ajuns nu reuşesc să rezolve aceste probleme, cred totuşi util să le public pentru a putea fi folosite în cercetările ulterioare.

OBSERVAŢII ISTORICE ŞI CRITICE GENERALE

ISTORIC

Johannes Müller descrie pentru prima dată, în 1838, existenţa, mai ales în sarcomul celular, a unor elemente mari, pe care le numeşte „celule-mame". Sînt celule care se găsesc mai ales în sarcom; ele există totuşi şi în cancer şi în epitelioame. Aceste celule ar conţine numeroşi nuclei. Autorul pretindea că nucleii celulelor canceroase sînt situaţi în membrana celulară, pe cînd în aceste celule mari, nucleii ar fi situaţi chiar în interiorul celulei; el se credea deci în prezenţa unor celule noi, care s-ar forma în interiorul celulei. În interiorul celulei-mame se găsesc deci nuclei şi celule-fiice.

Dacă examinăm desenele lui Johannes Müller şi ale lui Henle, ne credem autorizaţi să afirmăm că aceşti autori aveau sub ochi celule stratificate, ceea ce explică de ce Henle propunea pentru aceste celule, denumirea de „celule imbricate". Aceste celule ar fi de trei feluri: primele ar conţine nuclei sau celule nucleare; după Bruch, ar exista celule care ar conţine nuclei conţinînd încapsulaţi alţi nuclei.

Într-adevăr, Henle reproduce, alături de celulele gigante, celule cu prelungiri, chiar în formă de tuburi, care dau impresia că derivă din muguri vasculari. Dar alături de aceste celule se găsesc şi formaţiuni care cu siguranţă că nu sînt celule şi care ar trebui considerate ca conglomerate celulare. Henle vorbeşte deja de corpusculi nucleari în interiorul nucleilor și discută dacă acești nuclei s-ar putea forma din unul sau doi corpusculi nucleari. În această privință, autorii se găseau încă sub influența teoriei blastemului. Totuși, desenele lor sînt foarte precise, mai ales acelea ale lui Rokitansky. Ne întrebăm de ce mai susține Rokitansky, în prezența acestor constatări precise de celule gigante, existența celulelor-mame, în sensul lui Johannes Müller. Nici în desenele lui Rokitansky, nici în acelea ale lui Henle, nu se găsesc elemente care ar putea justifica existența nucleilor sau nucleilor fii. Într-adevăr, Henle reproduce celule imbricate, pe care le consideră ca o varietate de celule-mame sau celule capsulare, dar care cu siguranță nu sînt celule gigante.

Rokitansky admite două feluri de celule gigante, celule-mame: mai întîi celulele al căror conținut ar produce celule noi și nuclei noi, apoi alte celule, care iau naștere din fuziunea celulelor, în același fel ca fibrele musculare normale. Lebert (1845) admite de asemeni în tumorile sale celule fibroblastice concentrice, dar care nu ar prea putea fi considerate ca celule gigante, căci nu sînt, evident, decît aglomerații celulare. În 1849, Robin descrie la Societatea de Biologie din Paris existența unor elemente pluricelulare caracteristice, mai ales în măduva normală a oaselor și adaugă că se găsesc celule analoge în tumorile de origine osoasă. El nu consideră aceste mase ca celule, dar le descrie sub numele de „plăci policelulare" sau mieloplăci. Doi ani mai tîrziu, în 1851, Schuh descrie celule analoge, pe care le-a găsit în *epulis*, pe cînd Nélaton descrie întregul grup al tumorilor osoase conținînd celule gigante, Aceste tumori sînt caracterizate printr-o culoare roșie-brună și prin prezența a numeroase mieloplaxe; ele sînt relativ benigne, mai ales dacă le comparăm cu tumorile osoase fibroblastice.

În 1853, Paget descrie în mod analog tumorile mieloide; el înlocuiește numele de „mieloplaxe" prin acela de „celule plurinucleate"; această denumire a fost schimbată de Virchow în aceea de „celule gigante plurinucleate", termen care se întrebuințează și astăzi.

Virchow stabilește mai întîi că e vorba de celule adevărate, căci găsim toate fazele de tranziție de la celulele comune la celulele gigante; ele seamănă cu celula oului, ca și cu celulele musculare în creștere. De altfel, Virchow arătase deja analogia formelor lor cu formațiunile burjonante, jucînd un rol important în regenerarea țesutului muscular. Același autor descrie poziția periferică a nucleilor în celulele gigante, ceea ce le dă un aspect analog cu acela al oului într-o anumită fază a dezvoltării sale.

Nucleii celulelor gigante conţin totdeauna nucleoli; aceste celule prezintă adesea o degenerescenţă grăsoasă sau calcară.

Virchow propune, în locul denumirii de „tumori mieloide", pe aceea de „sarcoame cu celule gigante" şi insistă asupra faptului că se găsesc celule gigante nu numai în sarcom, dar mai ales în cancer. Aceste celule au, în cancer, un caracter deosebit de acela din sarcom, în sensul că în primul, nucleii nu sînt atît de numeroşi şi nu posedă un nucleol caracteristic; mai mult, într-o alveolă se găsesc mai multe celule gigante, pe cînd alveolele sarcomului nu conţin decît una singură; în fine, în cancer, celulele gigante sînt foarte mari. Astăzi nu se mai poate susţine această concepţie în mod absolut, dar trebuie să admitem că aceste caractere se întîlnesc adesea. Puţin mai tîrziu s-au găsit celule gigante în tuberculoză, unde au fost studiate amănunţit. S-au mai descris celule gigante şi în alte formaţiuni patologice; mai întîi în sifilom, de către Baumgarten şi Browitz, în granulaţiile plăgilor; de Jacobson (1865) în ţesuturile normale; de Zielonko în sacul limfatic al broaştei; de Löwe în tendonul în dezvoltare; de Friedländer în pneumonii şi în fine de Heidenhain (1872) precum şi de Ziegler, Baumgarten, Weiss etc., împrejurul diferiţilor corpi străini.

Vom studia în primul rînd şi în mod sumar chestiunea foarte controversată a rolului general al celulei gigante. Nu ne vom ocupa decît în trecere de lucrările diferiţilor autori, căci un studiu amănunţit al celulei gigante ar depăşi prea mult cadrul acestei lucrări şi ne vom mărgini mai ales la propriile noastre lucrări şi la raporturile lor cu cercetările altor autori.

DESPRE CELULELE GIGANTE PRIN CORPI STRĂINI

Aş depăşi prea mult cadrul acestei lucrări dacă aş încerca să arăt în ce fel s-au dezvoltat cunoştinţele noastre actuale asupra soartei elementelor străine corpusculare în interiorul organismului. Ele se comportă după felul cum s-au introdus, dar mai ales după natura lor. Elementele corpusculare fine se comportă altfel decît cele mari.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Corpii care se dezvoltă în lichidele organismului se comportă altfel decît acei care rezistă puterii dizolvante și absorbante a organismului.

Vechea problemă de a ști dacă corpii străini pot fi absorbiți nu a fost rezolvată, dar i s-au dat diverse soluții după natura corpilor străini.

S-a constatat adesea această resorbție și s-a recunoscut cauza sa, de exemplu pentru resorbția dinților, oaselor, maselor fetale în uter și mai ales a endoteliilor, hematiilor, pigmenților și calculilor urinari. Deja de mult s-a studiat de aproape în ce fel procesele vegetative celulare participă la procesul de incorporare, la schimbarea parțială, la diviziune, la reducerea și absorbțiile maselor solide.

La multe animale și plante inferioare, relația între celulă și corpii străini, precum și influența acestor corpi, au fost studiate de Le Dantec și de Bary.

De Bary a observat în ce fel terminațiile protoplasmei plasmodiilor incorporează și digeră în parte corpii străini, pentru a-i elimina din nou după ce au suferit unele schimbări. Tot astfel, corpii străini care se găseau încapsulați în infuzorii suferă unele schimbări caracteristice.

La animale superioare, diferiți autori au constatat fenomene analoge, dar numai Rokitansky a examinat această problemă prin mijloace moderne; el stabilește că unii corpi străini și mai ales pigmenții iau naștere în interiorul celulei, după ce aceasta a primit elemente umorale. Virchow confirmă această observație și constată apoi posibilitatea pe care o au leucocitele de a primi hematii și de a le transforma în pigmenți.

Diferiți autori constată analogia între resorbția în canalul digestiv și absorbția grăsimilor, în interiorul organismului, prin intermediul celulelor.

Langhans, studiind resorbția extravazărilor, găsește pentru prima dată celule gigante și urmărește mai de aproape rolul lor în resorbția endoteliilor.

Apoi Kölliker publică rezultatul cercetărilor sale asupra rolului celulelor gigante în țesutul osos, dînd acestor celule numele de osteoclaste sau osteofage. Le găsim pretutindeni, chiar în osul normal, unde se produce o resorbție a osului, formînd lacune.

Cercetările lui Langhans sînt interesante. După el, găsim pe stratul superficial al coagulului de sînge, pe care observatorul poate

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

să vadă cu ochiul liber resorbţia grăsimilor, alături de leucocite, hematii şi celule gigante care seamănă cu cele din tubercul.

Ele apar în a patra sau a cincea zi şi sînt direct legate de coagulul sîngelui. Cînd sînt situate aproape unele de altele, le putem compara cu un strat de mari celule cilindrice de o lungime şi o lărgime de 1/10 mm. În alte cazuri, ele sînt foarte subţiri. Nucleii sînt de obicei adunaţi la o extremitate umflată în măciucă. Aceasta e impresia ce ne-o dau celulele gigante care au funcţiunea de organe de resorbţie.

În coagulul sîngelui nasc adevărate lacune, pe care Langhans le compară cu acelea care se observă în resorbţia oaselor şi care sînt ocupate de celule gigante. Se recunoaşte că acestea produc o disoluţie a sîngelui prin faptul că coagulul este aproape sau la limita acestor celule şi că se colorează în verde.

Langhans a observat o dată, pe preparatele prin disociere, schimbări evidente de formă ale mişcărilor ondulatorii, o detaşare a părţilor periferice, precum şi trimiterea de prelungiri subţiri, ascuţite, la unele celule gigante. În realitate, nu e rar de a găsi astfel de schimbări de formă.

Celulele gigante pot să introducă în interiorul lor substanţe grase, o substanţă verde, precum şi hematii care produc un pigment.

Relaţia între corpii străini şi celulele gigante a fost studiată pentru prima dată de Rustizky sub direcţia lui Recklinghausen.

Deja Kölliker susţinea că ele se dezvoltă sub efectul presiunii osteoclastelor, pe cînd Bredichin şi Rindfleisch le consideră ca derivate din celulele osoase.

Tot astfel, Wegener care, puţin timp după Kölliker, a studiat independent de acesta relaţia între celulele gigante şi corpii străini pe obiecte patologice, declară că celulele gigante nasc prin presiune mai ales în abcesele cerebrale, în tumorile cerebrale, în anevrismul aortei, la limita osului ros; el descrie apoi părţile unde se poate produce o resorbţie a substanţei osoase prin celulele gigante, mai ales la bătrîni care prezintă o atrofie generală osoasă, în carcinom, ca şi în resorbţia normală a ţesutului osos neoformat. Se găseşte mai ales la nou-născuţi, pe faţa internă a calotei craniului, un depozit roşu care este compus exclusiv din celule gigante. Pe faţa internă a craniului se recunosc numeroase lacune pline cu celule gigante corespunzînd cu rugozităţile.

Nu e nici o îndoială că topirea țesutului osos e produsă prin mieloplaxe.

Ele sînt într-un oarecare raport cu vasele durei mater, astfel că pereții vaselor sînt înconjurați complet de mieloplaxe. În exemplarele mici mai ales, le vedem ieșind chiar din proliferările pereților. La celulele osoase nu s-au observat astfel de procese vegetative, astfel că mieloplaxele seamănă cu mugurii pereților vaselor. Wegener crede că celulele pot forma poate vase noi sau țesuturi conjunctive, dar nu a reușit să dovedească aceste modificări ale celulelor măduvei.

Rustizky a găsit adesea celule gigante în resorbția osoasă, dar a constatat de asemenea resorbție osoasă fără formarea de celule gigante, precum și producerea de celule gigante în os fără resorbție și în fine a găsit celule gigante în părțile moi care se găsesc la o oarecare distanță de os. Introducînd fibrină, mușchi, oase sau resturi de sticlă în sacul limfatic al broaștei, se văd apărînd după un oarecare timp celule gigante, sub influența acțiunii corpilor străini. Pare că sînt primele indicații asupra adevăratelor celule gigante prin corpi străini.

Aceste celule ar produce prelungiri contractile care pot să se detașeze, dar nu s-au putut observa diviziuni. Acest autor descrie de asemenea multe celule gigante mobile care se transformă în formă de rețea, care nu conțin nuclei și care se separă în mici celule. Același autor observă o uniune de mici celule formînd mari celule gigante.

El observă două feluri de celule gigante: celule gigante *imobile* conținînd grăsimi (sînt celulele gigante fixe) și celule gigante migratoare. Deși găsește în jurul celulelor gigante corpi străini, autorul crede că în locul unde se găsesc celule gigante în tumori, se aflau înainte oase. Nu sînt motive de presupus că aceste tumori își au totdeauna originea în măduva oaselor și că, prin urmare, sînt tumori mieloide, fapt pe care Virchow l-a semnalat deja în lucrarea sa despre tumori.

Ziegler vrea să atribuie unei metaplazii, în special unei transformări a celulelor osoase sau cartilaginoase, rolul principal în formarea celulelor gigante, mai ales în encondroame și osteidcondroame.

Acest autor crede și într-o diferență de geneză a celulelor gigante; de aceea o atribuie osteoclastelor, celulelor migratoare, celulelor granulate și în fine celulelor cancerului.

Curioasă este părerea acestui autor că celulele cancerului pot lua naștere nu din celule normale ci chiar din acelea ale cancerului.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cornil şi eu însumi, am studiat mai de aproape resorbţia muşchilor *la găini* inoculate cu virusul atenuat al holerei găinilor şi am găsit numeroase celule gigante în legătură cu sechestrele muşchilor. Părţile muşchilor degeneraţi sînt înconjurate de o membrană resorbantă. Pasteur a constatat că sechestrul fiind complet absorbit, toate elementele sechestrului trebuie să treacă prin această membrană. Această membrană cuprinde de obicei trei straturi: pătura cea mai internă este în contact cu sechestrul în care s-au găsit numeroase celule gigante; a doua conţine celule stelate şi fuziforme şi în fine a treia abundă în celule şi în vase. În pătura internă am găsit adesea celule gigante distribuite ca acelea ale lui Langhans la suprafaţa endoteliilor.

Am găsit aproape totdeauna între aceste celule cilindrice, mai întii pereţi şi vacuole care conţin mari picături de grăsime, apoi numeroase celule gigante mai ales împrăştiate, dar acestea nu conţin grăsimi, nici sub formă de mici picături. De altfel, se găseşte în interiorul lor un pigment galben granulos sau mari fragmente galbene.

Se găsesc aci chiar foarte mari celule gigante cu prelungiri groase bogate în celule şi am observat adesea că ele pleacă de la vasele tinere.

Ele nu seamănă cu celulele, dar cu un bogat înveliş de protoplasmă, cu numeroşi nuclei care înconjură corpii străini. În interiorul lor se găsesc adesea bucăţi de fibre musculare degenerate. Cornil dă acestor celule numele de miofage, pe care Mecinikov îl foloseşte mai tîrziu, fără a cunoaşte lucrările lui Cornil. Aceste celule gigante există adesea în sechestre vechi de două sau trei luni; cît despre mine, le-am găsit în sechestrele recente. Cornil crede că sîntem în prezenţa celulelor limfatice simple, ai căror nuclei se înmulţesc în mod endogen şi dezvoltarea lor ar putea să se explice prin hrănirea cu resturi de ţesuturi.

Sub această pătură de celule gigante, se găsesc uneori celule mai mici prevăzute cu mici prelungiri care, după cercetările mele, ar trebui să fie sigur considerate ca angioplaste, plecînd de la vase unde s-ar putea uşor recunoaşte că acestea sînt muguri vasculari sau chiar vase anastomotice de neoformaţiune. Se vede chiar că vacuolele din protoplasma celulelor conţin grăsimi şi pigmenţi, care trec apoi în vasele corespunzătoare. Celulele grăsoase sînt mai mici pe măsură ce ne apropiem de lumina vaselor.

Cornil de asemenea crede că părţile care produc sechestrul sînt mai întii incorporate de celulele gigante care le reduc astfel ca să poată intra în circulație și, la sfîrșit, am reușit să recunosc legătura directă a celulelor gigante cu vasele și rolul celor dintii ca muguri celulari cu o funcțiune particulară.

Tot astfel am reușit, cum se vede în prima planșă (fig. 1), să recunosc celule gigante în cazurile recente, unde ele înconjură părți de mușchi cu o structură bine conservată, care sînt la rîndul lor uneori înconjurate de mai multe celule gigante foarte voluminoase care sînt în legătură cu celulele gigante ramificate și acestea cu vasele.

Se văd aceste rapoarte în figura 1 (pl. I). În *(s)* se văd fibre musculare necrotice înconjurate de resturi, formînd o parte periferică de sechestru. În *(l)* se văd lacune în parte cu resturi și picături de grăsime. Pe pereții lor se găsesc celule mai mari, ca și adevărate celule gigante care, în aparență, sînt formate din reuniunea elementelor pereților.

Alte celule gigante (g^{I}) sînt mai independente, ele conțin pigmenți și picături mari și mici de grăsime ; picături analoge există de asemenea în pereții *(sp)* acestor lacune, ca și dedesubtul lor. La periferia acestui strat, acest țesut este încă necrotic și conține picături de grăsime și pigmenți.

În acest strat se găsesc foarte mari celule gigante (g^{II}) și grupuri de celule gigante (g^{III}) care înglobează împreună fragmente și resturi de fibre musculare.

Prelungirile *(p)* acestor celule gigante trec în interstițiile țesuturilor și în vasele mici.

Celulele gigante conțin mici picături de grăsime și pigmenți ; ele sînt înconjurate de un țesut conjunctiv lax cu mari celule epiteloide *(e)*. Într-un strat mai adînc, se găsește un țesut conjunctiv dur, format din celule fuziforme subțiri *(cz)*, unele chiar cu celule mari rotunde. Se mai găsesc aci grămezi foliculare formate din mici celule *(fo)*. Ici și colo acest țesut e format din celule gigante mai mici (g^{IV}) care emit către periferie prelungiri protoplasmatice mai mici (p'), care se pun apoi în legătură intimă cu vasele limfatice și sanguine *(b)*. Aceste celule conțin de asemenea grăsime, dar această grăsime formează picături mai mici decît acelea de la periferia păturei centrale. Uneori, celule gigante (g^{V}) sînt în legătură cu vase mai mari (b^{I}).

Rezultă din aceste constatări, că celulele gigante au un rol principal în rezoluția sechestrului, în sensul că pigmenții și celelalte resturi sînt resorbite și conduse de celulele gigante în vase.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Langhans şi Rustizky au bănuit deja această relaţie între celulele gigante şi vase, dar n-au generalizat constatările lor pentru a le aplica la mecanismul resorbţiei. Pentru noi, producţia chiar de celule gigante ar fi stimulată mai întîi de prezenţa unei substanţe musculare necrotizate; ele nu provin dintr-o nutriţie abundentă, ci dintr-o iritaţie formativă din partea corpului străin.

Celulele nasc astfel din mugurii vasculari, ca precursori ai unei organizări a ţesutului distrus, astfel că celulele gigante sînt, pentru a spune astfel, pionierii noii organizări, avînd funcţiunea de a curăţa materialul străin şi inutil. Masele cele mai mari sînt înglobate şi încapsulate de celule, cele mai mici sînt resorbite, în parte fragmentate, în parte asimilate, dar în general duse în vasele cu care sînt în legătură prelungirile celulare. În realitate, n-am reuşit decît excepţional să constat această legătură între prelungiri şi proliferările vaselor sanguine, dar foarte adesea am reuşit să urmăresc aceste prelungiri într-un sistem de fine meaturi care sînt evident de natură limfatică şi unde s-au putut pune în evidenţă mici bucăţi de sechestre;

Astfel că ne credem autorizaţi să presupunem că la formarea celulelor gigante contribuie nu numai proliferarea vaselor sanguine, dar şi a vaselor limfatice.

În lucrarea sa intitulată *Regenerări şi inflamaţii ale ganglionilor limfatici*, Ribbert studiază regenerarea, în parte prin introducerea de bucăţi de burete de mare şi discută geneza celulelor gigante prin corpi străini.

Ele nasc deja a treia zi şi după opt zile devin foarte numeroase şi voluminoase chiar în preparatele mai vechi. Aceste mari celule gigante derivă deci din elementele introduse în ochiurile corpului străin şi constituie reţeaua nou formată. În primele zile, se formează prin mitoză împrejurul bucăţilor de burete celule stelate polinucleare, reducînd lacunele.

Nodurile reţelei se umflă, nucleii se multiplică şi astfel formează celule gigante care adesea se anastomozează. Cînd ochiurile devin foarte strîmte, s-ar putea spune că nu e decît o singură mare celulă gigantă reticulată. Marchand din contra, acceptă o fuziune a celulelor gigante fără intervenţia prelungirilor; el a găsit adesea leucocite precum şi vacuole. După Marchand, nucleii în celulele gigante cu corpi străini nu se înmulţesc prin mitoză; nici Ribbert n-a putut recunoaşte mitoze în celulele gigante adulte.

Marchand face să derive toţi nucleii celulelor gigante din fuziunea celulelor, ceea ce Ribbert contestase, căci, evident, trebuie să admitem o multiplicare. Ribbert şi Marchand sînt de acord asupra cauzei producerii celulelor gigante; ei admit că e vorba de substanţe greu resorbabile, ceea ce Langhans dovedise pentru exsudate şi Ssudakewitsch pentru fibrele elastice. O a doua formă de celule gigante ar lua naştere în endotelii, care fără îndoială proliferează în jurul corpilor străini şi prin multiplicarea nucleilor. În tuberculoză, d-nii Klebs, Köster şi Libimev au susţinut acest fel de producere şi Billroth văzuse deja născîndu-se celule gigante în sinusul limfatic.

Aceşti autori admit că leucocitele şi globulele limfatice (provenind din endotelii) participă la producerea de celule gigante şi aceasta o susţin de asemenea Ziegler, Birch-Hischfeld, Barth, Maurer, Hansen etc. După Ribbert, deosebirea care există între aceste două forme de celule ar fi că acestea sînt mai mari şi mai bogate în nuclei provenind din reticulum.

Celulele gigante sînt singure în relaţie cu corpii străini mai mari, pe cînd celulele endoteliale nu primesc decît corpii străini mai mici. Ultimele ar fi mai puţin rezistente, ele ar conţine grăsimi şi ar fi pe punctul să degenereze. Unii autori care au studiat geneza celulelor gigante ale corpilor străini pe diferite obiecte şi prin diverse metode, au ajuns la concluzii foarte diferite.

Era vorba mai întîi să se afle dacă celulele gigante ale tuberculozei n-ar trebui să fie considerate ca celule gigante prin corpi străini sau dacă, pe lîngă celulele gigante specifice, s-ar găsi în tuberculoză alte celule gigante banale, formate în jurul corpilor străini.

Langhans şi Nägeli au observat deja că în resorbţia extravazatelor sanguine apar celule gigante conţinînd pigmenţi şi hematii care, în ce priveşte forma, corespund celulelor gigante ale tuberculozei; într-adevăr se găsesc astfel de celule şi în tuberculoză, de exemplu: în splină, în pulmoni (Thierfelder), în apropierea tuberculilor; probabil că nu e vorba de celule gigante tuberculoase, ci de celule gigante prin corpi străini.

Krückmann observase de asemenea că în formaţia corpilor riziformi, deci în tuberculoză, se găsesc celule gigante prin corpi străini, conţinînd pigmenţi. Într-un alt caz cronic de osteomielită cu abcese ale coapsei, traiecte fistuloase şi osteită rarefiantă, se găseau în mijlocul celulelor gigante din vecinătatea fragmentelor de os, grămezi foliculare de celule. În acest caz nu s-au găsit nici adevăraţi tuberculi, nici bacili ai tuberculozei, dar numai stafilococi; celulele gigante nu fură găsite decît lîngă corpul străin. Fără îndoială, în tu-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

berculoza adevărată se găsesc în afară de celulele gigante ale tuberculozei, celule gigante prin corpi străini. Nu ezit deci să consider ca celule gigante prin corpi străini celulele gigante care se găsesc în tuberculoză în ţesuturile scleroase şi care conţin grămezi de pigmenţi, mari fibre elastice şi uneori cristale sau concreţiuni calcare, care sînt în raport cu ţesuturile vecine prin prelungiri şi care adesea permit să se recunoască că îşi trag originea din mugurii vasculari. În tuberculoza articulaţiilor în care se uită catgut, se formează totdeauna cu timpul celule gigante în jurul catgutului; e interesant de constatat că mai mulţi ani după introducerea catgutului, se mai găseau acolo celule gigante, fapt constatat de Lubarsch, Meyer, Krückmann. În cazuri mai vechi, fibrele erau calcificate.

Într-adevăr, corpii străini, chiar în interiorul celulelor gigante, au o tendinţă să se calcifice, căci împrejurul corpilor străini se produce o capsulă endogenă concentrică care apoi se calcifică, fie că e vorba de bacili ai tuberculozei alteraţi, de fibre elastice, de bucăţi calcare sau de orice corp străin voluminos. În realitate, nu toţi corpii străini persistă în celula gigantă; aceasta poate să dispară înainte ca corpii străini să fi suferit o schimbare asemănătoare. Stratificarea concentrică, care se formează la suprafaţa corpilor străini, trebuie să fie considerată ca o acţiune periodică a celulelor gigante asupra corpilor străini şi e datorită unei dispoziţii generale a organismului de a îngloba corpii străini.

Pentru a explica formarea concreţiunilor calcare concentrice în celulele gigante, Krückmann citează concreţiuni calcare în glanda coccigee, pe care crede că le poate interpreta, cum a făcut-o Ernst, considerîndu-le drept calcificări ale vaselor. Krückmann îşi închipuie procesul în modul următor: celulele gigante ar fi tocmai endotelii ale unei cavităţi limfatice perivasculare care, după degenerarea calcară a vaselor, provoacă proliferări şi produc celule gigante. Această ipoteză, de origine endotelială, perivasculară, ar fi verificată de unele constatări foarte izbitoare, după care ar exista o relaţie directă între prelungirile celulelor gigante şi pereţii lumenului.

Bazîndu-ne pe propriile noastre cercetări, nu putem împărtăşi această părere decît în parte şi sîntem dispuşi să admitem mai multe feluri de producere a corpului străin stratificat în celula gigantă, chiar in ganglionii limfatici. Mai întîi, se găsesc în celulele gigante corpi străini care nu corespund nici chiar din punct de vedere al mărimii lor, unui perete vascular. Apoi, se găsesc în celulele gigante mase hialine, concentrice, formate din fibrină, care puţin cîte puţin se calcifică şi, în fine, se produc celule gigante în interiorul vaselor de origine endotelială, unde protoplasma proliferînd în interiorul vaselor, poate îngloba trombusuri mai ales hialinizate şi chiar transformate în mase concentrice calcare.

Chiar celulele gigante se pot calcifica, dar niciodată sub formă de corpi străini concentrici, căci nu există tranziţie între aceşti corpi şi protoplasma celulei. O altă chestiune importantă este de a şti dacă celula gigantă o dată formată, e susceptibilă de a înghiţi corpii străini mai mari. Această problemă este de asemenea în relaţie cu proprietăţile amiboide ale celulei. E evident că unele celule gigante pot emite prelungiri fine protoplasmatice. Am reuşit să observăm aceasta în peritoneu, în epiploon, la începutul tuberculozei. Dar cele mai multe celule gigante nu au proprietăţi amiboide şi chiar aceste celule în parte mobile nu mi se par apte să primească prin prelungirile lor fine corpi străini mai mari. Din contra, în formarea celulelor gigante, înglobarea corpului străin de către protoplasma tînără şi mobilă este uşor realizată, căci prezenţa corpului străin chiar, provoacă funcţiunea celulei gigante.

Pare să rezulte din majoritatea observaţiilor că celula gigantă este în relaţie intimă, de o parte cu vasele, de altă parte cu corpii străini şi aş putea adăuga încă că celulele gigante formează adesea prelungiri sub formă de muguri vasculari sau hiperplastici.

Pentru a elucida această problemă, am întreprins o serie de experienţe introducînd la iepuri şi cobai bucăţi de celuloid în formă de caiete (Maximov); apoi lame de sticlă, bucăţi de soc, care au fost mai întîi introduse în culturile de tuberculoză, acoperite de bacili şi chiar pătrunse de aceştia. Au fost apoi curăţate la suprafaţă, pentru a fi introduse în peritoneu sau în ţesutul celular subcutan; după cîteva zile sau cîteva săptămîni au fost scoase, colorate şi examinate pe secţiuni proaspete. Se obţin astfel imagini foarte instructive.

S-a lăsat în peritoneul unui iepure o bucată de soc îmbibată cu o cultură puţin virulentă de bacili ai tuberculozei. Peritoneul nu s-a schimbat şi nici n-a devenit mai tîrziu tuberculos. Bacilii erau morţi şi nu au produs tuberculoza.

Totuşi, s-a produs o masă scleroasă uşor inflamată în jurul corpului străin, cu vase indurate care pătrund în masa socului (pl. II, fig. 3). Dar se găsise deja mai înainte, în masa socului, în cavităţile corespunzătoare, o masă omogenă roşiatică. Aceste cavităţi par să iasă din vîrful vaselor sau sînt cel puţin în relaţie cu ele. E vorba evident de o formaţie protoplasmică, căci bucăţile de diferite dimensiuni conţineau un nucleu *(s)* sau chiar *(s')* mai mulţi nuclei. Cei din urmă seamănă cu celulele gigante în măciucă, cu nuclei periferici care se găsesc adesea în relaţie, prin pediculele lor, cu vasele.

Dar chiar în pereţii vaselor se recunosc astfel de celule mici *(s'')*. Apoi mai e interesant de observat că şi cavităţile socului sînt tapisate cu o pătură de celule analoge. Se mai găseşte în cavităţi o reţea fibrilară *(f)*, mase roşiatice granuloase *(r)*, o pătură hialină dintr-o substanţă coagulată, probabil fibrină hialinizată *(f')*. Se poate deci constata că aceste cavităţi sînt pline mai întîi cu mase coagulate, care după ce vasele s-au dezvoltat, se organizează diferit şi sînt mai tîrziu înlocuite prin elemente celulare. Chiar înainte de organizarea definitivă, o invazie de celule se constituise şi se dezvoltase din exsudate, de o parte ca muguri vasculari de celule gigante şi de altă parte ca un depozit epitelial.

Într-o secţiune transversală a socului, se recunosc tot astfel, diferite mase figurate (pl. I, fig. 2) : mai întîi mase hialine exsudative *(h)*, globuli formaţi dintr-o reţea *(hv)*, mai departe mase roşii granulate şi vacuolare *(v)*, mase violete-cenuşii *(m)*, fibrină, mase cu vacuole hialine, hematii în parte umflate *(b)* şi mai departe, elemente celulare.

Se mai găsesc cavităţi care conţin elemente mononucleare cu multă protoplasmă palidă, apoi celule mononucleare mai mici, dar analoge, care se prelungesc şi produc în unele cavităţi ţesuturi fibroblastice *(fg)*.

Între aceste elemente se pot recunoaşte celule analoge dar mai palide ; în plasma lor, găsim (tratată după Heidenhain) nuclei coloraţi în cenuşiu închis *(pz)*. În fine, găsim în multe cavităţi celule gigante, dar în primul rînd mari mase hialine omogene *(hg)* sau lobulate. Alte celule gigante mai mici au o coroană de mici nuclei *(g)*. În fine, o cavitate e ocupată de o celulă gigantă foarte mare *(gm')* unde se poate distinge un pedicul *(p)* şi un cap *(e)*; acesta e caracterizat nu numai printr-o aglomerare de mari nuclei ca în tuberculi, dar se recunoaşte acolo o structură caracteristică în bastonaşe sau analogă cu palisadele celulelor periferice *(t)*. În interiorul celulelor gigante se observă numeroase celule necrozate palide *(n)*, precum şi vacuole. În fine, trebuie să mai menţionăm o formaţie particulară *(x)*, tocmai o reţea de fibre roşii care iese din septul socului, evident un exsudat hialin. Se poate deci vedea în această figură că, din lichidul peritoneal, o serie de elemente pătrund în interiorul socului.

În primul rînd e important să constatăm schimbarea caracteristică a părților lichide.

Acestea sînt formate nu numai din fibrină, dar ele conțin de asemenea formațiuni speciale, de exemplu mase eozinofile de diferite forme: de bulă, de membrană, de fascicule, de rețea; apoi se găsesc mase palide și omogene care se pot considera uneori ca celule, dat fiind că sînt prevăzute cu nuclei care iau naștere poate prin intermediul celulelor. În plus, mai găsim granulațiuni, mai mari sau mai mici, colorate în albastru sau în cenușiu. În același timp sau puțin mai tîrziu, apar și leucocite polinucleare și ici și colo, hematii. Tapisarea cavităților printr-un fel de epitelii sau de celule speciale cu granulații cenușiu închis, ca și formarea de celule gigante care precede invazia vasculară, sînt foarte remarcabile. Celulele gigante sînt în parte prevăzute cu un pedicul, cu o extremitate neregulată și prezintă uneori o margine striată. În interiorul marilor celule gigante se găsesc elemente celulare necrotice și se poate presupune că acestea s-au format în jurul elementelor necrozate, ca celulele gigante prin corpi străini. În orice caz, această interpretare e mai probabilă ca aceea constînd a admite că celulele gigante însăși ar fi formate printr-o confluență de celule, căci ar trebui atunci să recunoaștem limitele celulare ale celulelor vii, cel puțin ca în masele formate din celule moarte. Din contra, nu se poate recunoaște limită celulară, celulelor vii. La marile celule mononucleare, se observă uneori, dar foarte rar, cariochineză, în timp ce n-am putut-o observa la celulele gigante. În preparațiile colorate după Ehrlich, nu recunoaștem bacilii tuberculozei.

În ultimii ani s-a format o părere după care toate celulele gigante ar lua naștere sub influența corpilor străini. Această concepție nu poate fi complet admisă. E foarte important să examinăm de aproape aceste păreri. Nu e vorba aci de celule gigante propriu-zise, ale corpilor străini, ci de acelea care se nasc în procesele specifice și care au fost considerate pînă acum ca celule gigante tipice. Tocmai în tuberculoza aparentă a ochiului, Pagenstecher, I. Weiss, Wegemann, au găsit în special că e vorba de o tuberculoză cu corpi străini, cu celule gigante, care au fost găsite încapsulate în vegetația conjunctivei și în fibrele irisului, care erau tocmai cauza propriu-zisă a nodulilor cu celule gigante. În alte cazuri e vorba de sarcoame și carcinoame cu celule gigante, în altele de formațiuni analoge cu tumorile, cărora li se poate atribui formarea de celule

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

gigante cu corpi străini. Nu putem trece peste acest punct, fără a cita lucrarea foarte conştiincioasă a lui Krückmann.

Nu e exact să susţinem, cum fac diferiţi autori, că Krückmann atribuie exclusiv formarea celulelor gigante în tumori, acţiunii corpilor străini. Din contra, el nu consideră ca atare decît unele celule gigante în tumori şi în acest caz trebuie ca corpii străini să fie vizibili. În aceste tumori, celulele gigante sînt de obicei inegal răspîndite şi le găsim mai ales la locul unde se găseşte un corp străin. În această privinţă, există cazuri foarte interesante. Sînt acelea în care focarele locale hemoragice produc o proliferare celulară şi celule gigante pigmentare care se pot uşor confunda cu produsele tuberculoase. Absenţa tuberculilor şi bacililor suprimă orice incertitudine. Într-un alt caz, era vorba de un abces osos în care, după operaţie, s-a produs o formaţie granuloasă, unde s-au găsit leucocite şi celule gigante cu nuclei periferici, precum şi concreţiuni calcare încapsulate, dar nu tuberculi şi bacili. Într-un alt caz, era vorba de o tuberculoză cu celule gigante cu corpi străini, dar în acest caz nu s-a putut găsi totdeauna uşor cauza formării celulelor gigante, căci s-au găsit celule gigante conţinînd în acelaşi timp corpi străini şi bacili. Trebuie de asemenea să relevăm aci faptul că nu trebuie să considerăm orice celulă gigantă, conţinînd hematii şi pigmenţi, ca celulă gigantă prin corpi străini, cînd se ştie că numeroase celule gigante din tuberculoză sînt produse de muguri vasculari; uneori aceşti muguri pot să conţină de la început pigment, care ne oferă indicaţii asupra originii celulelor gigante. Tot astfel, prezenţa granulaţiilor în celulele gigante nu dovedeşte fără rezervă că ele sînt de aceeaşi natură cu celulele gigante prin corpi străini, căci unele produse de degenerescenţă celulară pot fi calcificate chiar în interiorul celulei. Există şi o altă posibilitate, ca celulele gigante să primească ulterior corpusculi calcari, ceea ce nu se poate nega *a priori*.

Krückmann în lucrările sale, a considerat foarte importantă problema de a şti dacă celulele gigante aparţin sau nu tuberculilor; mi se pare că e foarte greu de răspuns la această chestiune, căci nu e sigur că adevăratele celule gigante din tuberculoză se produc totdeauna într-o oarecare distribuţie clasică. Într-un alt caz, el a găsit în tuberculi fibre de catgut sau corpi amilacei care au cauzat formarea de celule gigante.

Pentru tuberculoză, putem prin urmare considera ca sigur că adesea producerea de celule gigante poate fi atribuită prezenţei corpilor străini dar că, în majoritatea cazurilor, ele au propria lor geneză. Într-adevăr, într-un examen superficial, s-ar putea confunda uneori granulațiile produse de celulele gigante cu tuberculii; s-ar putea ușor evita acest inconvenient dacă s-ar face o observație atentă în ce privește geneza celulelor gigante în tumorile epiteloide; trebuie în primul rînd să considerăm raporturile lor cu corpii străini. Cercetările noastre confirmă în general indicațiile date de autori. Găsim în realitate celule gigante prin corpi străini, care conțin cristale de colesterină, cristale de grăsimi, produse mortificate, celule plate și substanțe epuizate. Adesea găsim bacili, leucocite și alte mici elemente corpusculare care pot să se introducă ulterior în celulă.

În ce privește originea celulelor, se admite o origine epitelială, precum și o origine conjunctivă. Criteriul pentru originea epitelială, mai ales pentru epiteliile glandelor sebacee, rezidă, după Goldmann, dar mai ales după Kraus, în asemănarea nucleilor, în stratificarea fibrilară a masei protoplasmice, ca și în cimentul celulelor epiteliale. În cazurile lui Krückmann, mici celule gigante care nu conțin corpi străini par să provină din epitelii, pe cînd celulele gigante ale corpilor străini corespund tipurilor lui Langhans. Krückmann crede de altfel că ar putea deduce originea lor numai după structura polimorfă a nucleilor, ca și după culoarea, forma și structura nucleolilor. Dar, mai ales sediul celulelor gigante între epitelii formează un criteriu sigur pentru acest autor. Vom vedea că acest criteriu trebuie restrîns, căci nu numai că leucocitele care iau naștere între epitelii nu produc celule gigante, dar celulele gigante care derivă din mugurii țesutului conjunctiv pot pătrunde de asemenea între epitelii. În ce privește conținutul în colesterină, Krückmann crede că va putea conchide, după prezența sa, originea celulelor gigante din vasele limfatice; dar am văzut că nu se poate conchide după conținutul celulelor gigante, asupra originii lor, nici cînd era vorba de cheratohialin sau de glicogen.

Motivele invocate de alți autori pentru a putea dovedi originea epitelială a sistemului dermoid sînt încă mai puțin evidente; nu e vorba aci, după constatările lor, ca și după acelea ale mele, decît de celule de origine diferită, care în realitate se dezvoltă în mare parte în jurul corpilor străini, material mort funcționînd de asemenea ca un corp străin și contribuind la formarea lor. În realitate, găsim în interiorul lor celule care nu sînt moarte, dar numai degenerate, ceea ce ne obligă să fim foarte rezervați pentru unele celule gigante, care nu sînt celule gigante ale corpilor străini, dar care, cum presupune

Krückmann, trebuie să fie considerate ca rezultînd dintr-o proliferare abundentă de celule cu o metamorfoză protoplasmatică regresivă. Această concepţie nu e atacabilă, dar ea nu explică toate posibilităţile.

Înainte de a intra în studiul celulelor gigante care sînt un factor esenţial în unele sarcoame, trebuie să ne ocupăm în primul rînd de celulele gigante care trebuie să fie considerate ca celule gigante prin corpi străini şi prin urmare ca părţi accidentale ale tumorilor. Krückmann mai ales admite această ultimă posibilitate, bazîndu-se pe două cazuri, fără a avea intenţia să reducă, cum pretind ceilalţi, toate sarcoamele cu celule gigante, la corpi străini. Primul, tumoare a glandei tiroide, este format dintr-un ţesut conjunctiv cu infiltraţii de leucocite, degenerescenţă mucoasă şi hiperemie. În ţesutul conjunctiv pătrund fascicule fuziforme de mari celule gigante (tip Langhans) conţinînd glicogen şi pigmenţi ai sîngelui, ca în alte celule ale sarcomului.

Într-un alt caz, celulele gigante erau răspîndite difuz, ca şi celulele gigante ale măduvei osoase, cu tendinţă către mici celule gigante.

În metastază s-au găsit aceleaşi celule. În acest caz, celulele gigante fac parte integrantă din tumoare. Ca în primul caz, celulele prezintă aspectul celulelor gigante ale lui Langhans şi se găsesc în jurul bucăţilor de pigmenţi; deoarece ele conţin pigmenţi şi glicogen şi mai ales deoarece nu sînt răspîndite în mod difuz, dar limitate la cîteva locuri, Krückmann bănuieşte că aceste celule sînt datorite corpilor străini.

Într-un alt caz, se formează îndărătul apofizei mastoide o tumoare neregulată, cu creştere la început lentă, apoi rapidă, cu o capsulă de o mare consistenţă, de o culoare galbenă-roşiatică, cu straturi strălucitoare hialine şi dure. Tumoarea este formată în parte dintr-un ţesut conjunctiv foarte infiltrat cu celule şi dintr-un pigment granulos conţinînd fier. Între lamele conjunctive se găsesc mase hialine, care dau reacţia amiloidului. Micile fragmente hialine sînt înconjurate de celule gigante granuloase, avînd în parte un corp hialin şi nuclei situaţi la periferie. Se recunosc ici şi colo caverne, care seamănă cu foliculii glandei tiroide, cu un conţinut coloidal şi tapisate cu celule plate. Ţesutul fibros face loc unui ţesut osos. În noduli mai mici, ţesutul conjunctiv este mai abundent, dar e bogat în celule gigante răspîndite difuz.

În timp ce, în primul caz, după Krückmann însuşi, e vorba de o adevărată tumoare cu celule gigante răspîndite difuz, fără corpi străini, tumorile din al doilea și al treilea caz sînt considerate tumori cu celule gigante prin corpi străini... căci în realitate celulele gigante apar numai acolo unde se găsesc corpii străini.

Dacă examinăm mai de aproape descrierea acestor tumori, aflăm mai întîi că în prima tumoare găsim pretutindeni, în afară de celulele fuziforme, celule polinucleare, mai mici totuși, care evident s-au format primele.

Această tendință este mai evidentă în ultimul caz. Aci găsim în realitate o substanță amiloidă, dar și un țesut osos cu numeroase osteoblaste. Cavitățile cu un conținut amiloid și cu celule gigante sînt considerate drept cavități limfatice, cu endotelii foarte îngroșate, în care fibrina este amiloidă și degenerată și produce iritațiuni, determinînd producția de celule gigante.

Nu putem accepta fără rezervă această părere. În primul rînd, Krückmann constată deja că în cele mai mici tumori, probabil metastatice, celulele mari sînt difuz răspîndite, că sînt transformate în parte în amiloid și că formarea osului poate chiar contribui la producerea de celule gigante, că substanța amiloidă este în relație intimă cu vasele, și că ea ia naștere din celulele gigante și chiar din trombusuri; sîntem deci autorizați să presupunem o naștere de vase caracteristice și atipice, cu celule gigante primitive. Într-adevăr, e în afară de îndoială că o mare parte din celulele gigante își datorează formarea lor corpilor străini; mă cred autorizat totuși să presupun că în toate cazurile lui Krückmann, în afară de celulele gigante prin corpi străini, erau și celule de origine diferită. De unde conchid, după cercetările mele, că celulele gigante se dezvoltă pe corpii străini și în jurul corpilor străini, acolo mai ales unde țesuturile însăși au o predispoziție să producă celule gigante.

Dacă clasificarea cazurilor lui Krückmann a fost interesantă, va fi și mai interesant să analizăm ordinea ideilor acestui autor, căci el interpretează cazurile sale cum se face de obicei, fără a căuta să pătrundă în geneza tumorilor și a celulelor în general.

În ce privește originea celulelor gigante, el se pronunță pentru originea endotelială, căci tranziția între endotelii și celule gigante poate fi ușor urmărită.

Meyer este de o părere contrarie; el consideră două feluri de celule gigante, unele care se dezvoltă în jurul unui material indiferent (soc, catgut), altele care nu derivă din materiale indiferente; acestea corespund numai tipului lui Langhans. Krückmann demonstrează că nu se poate susține o astfel de diferență, deoarece corpii străini necrozanți pot produce diferite forme de celule gigante.

Chestiunea influenței celulelor gigante asupra corpilor străini amiloizi este de un foarte mare interes în prezența teoriilor predominante asupra scopului formațiunii lor. Manasse crede că a dovedit topirea fragmentelor epiteliale în celulele gigante, pe cînd Krückmann crede că aceste observațiuni sînt datorite numai direcției cupelor și altor cauze accidentale; totuși grăunțele de grîu pot fi fragmentate prin activitatea celulelor gigante. Krückmann crede chiar a fi observat că catgutul este mai sfărîmat și mai desfășurat în interiorul celulelor gigante decît la exterior.

Există contra acestei păreri un material de demonstrație abundent care arată cum corpii străini conținuți în interiorul celulelor gigante se transformă foarte puțin și adesea chiar de loc.

Chestiunea de a ști dacă corpii străini sînt înglobați de celulele gigante complet dezvoltate, nu a fost elucidată și cît despre chestiunea de a ști dacă celulele gigante nasc din una sau mai multe celule, Krückmann admite ambele posibilități. Noi sîntem de altă părere relativ la această chestiune; nu negăm dreptul de a conchide, prin analogie cu cunoștințele noastre, relativ la diviziunea celulelor pentru formarea de celule gigante, dar nu e admisibil să afirmăm un proces care nu are analogie cu cunoștințele noastre asupra celulelor în general, mai ales cînd nu posedăm încă demonstrația directă.

Pot susține că modul general de formare a celulelor gigante, în cele mai multe sarcoame, e bine stabilit. E vorba de mitoze hipertrofice, atipice și multipolare, precum și de endotelii hiperplastice și proliferate. Explicația formării celulelor gigante prin muguri celulari este neîndoielnică și concepția lui Weigert în ce privește originea tuberculilor celulelor gigante poate fi admisă pentru unele cazuri. Contra acestor păreri se ridică argumentele lui Krückmann; acest autor explică formarea celulelor gigante printr-o fuziune celulară. O astfel de părere nu poate fi admisă. Totuși Krückmann crede că s-ar putea admite această părere, ținînd seama de absența membranei celulare. Celulele vecine ar putea ușor să fuzioneze, cînd, printr-un proces patologic, substanța intermediară a fuzionat. Această concepție e eronată, căci nu membrana celulară decide individualitatea celulelor, ci raportul celulei cu nucleul.

Se poate admite după Krückmann, că substanțele care nu pot fi învinse de o celulă, ar da naștere unei uniuni de celule. Dar Krückmann confundă fuziunea celulelor cu unirea celulelor într-o singură celulă. E adevărat că celulele degenerate pot să fuzioneze, dar nu e admisibil că, fuzionînd, ele se transformă într-un organism celular ca celula gigantă. Se întîmplă adesea că nu se vede la microscop limita unui grup de celule, dar metode mai bune și microscoape mai puternice pot înlătura greșeala. În orice caz nu sîntem autorizați în acest caz să vorbim de celule gigante. Chiar cînd credem că recunoaștem alte celule la periferia celulelor gigante, pe cînd centrul pare omogen iar nucleii par fragmentați, chiar cînd credem că recunoaștem în celula gigantă diferite celule și centrozomi, nu trebuie să conchidem că e vorba de o fuziune a celulelor în una singură; mai degrabă trebuie să admitem o *diviziune incompletă a nucleilor celulelor*. Bineînțeles, această posibilitate există în multe cazuri; ea este adesea explicabilă printr-o mitoză complicată și atipică.

Chestiunea foarte importantă a formării celulelor gigante prin diviziune simplă sau indirectă a nucleilor este abia tratată de Krückmann. Acest autor n-a găsit decît rar mitoză în celulele gigante și crede, ca și Weigert, că ar putea face să provină nucleii printr-o simplă fragmentare. Argumentele acestui autor nu sînt de loc convingătoare. Deoarece diviziunea nucleilor se face aci cu o rapiditate excepțională, autorul presupune că diviziunea nucleilor nu se face prin diviziune indirectă și complicată, ci prin diviziune directă. Dar această diviziune este o presupunere vagă, ca aceea a fuziunii celulelor bazată pe singurul fapt că celulele nu au membrană. Krückmann recunoaște totuși că simultan cu producerea de celule gigante, se recunosc mitoze în endotelii. Dar găsim mitoză în diferite stadii și e sigur că o diviziune a celulelor prin mitoză și mai ales prin aceea în care o celulă dă naștere la mai multe celule fiice, poate să se facă eventual mai repede decît o diviziune directă. În orice caz, se observă în sarcom un număr așa de mare de mitoze și mai ales de mitoze gigante multipolare (vezi figurile) care adesea sînt greu de interpretat, încît se poate presupune că de cele mai multe ori aceste celule gigante se formează și se înmulțesc printr-o astfel de diviziune și astfel ele conțin un număr atît de mare de nuclei. În realitate, se observă uneori bipartiția celulelor gigante care duce din timp în timp la formarea de mai mulți nuclei, dar de obicei e vorba de o singură mitoză gigantă care duce la formarea de numeroși nuclei. O astfel de diviziune celulară bruscă se face foarte repede, mult mai repede decît simpla diviziune repetată și decît fragmentările, astfel că abia se poate observa. De curînd, această concepţie a fost confirmată de Wakabayashi (Virch. Arch., 1911, 224, 3) care demonstrează că centrul celulei gigante cu numeroşi nuclei periferici reprezintă de obicei un singur centrozom, fapt pe care eu puteam să-l confirm pe piese tuberculoase şi sarcomatoase tratate după Heidenhain. Există adesea acolo celule gigante, mai ales în noile formaţii inflamatorii unde nu se mai observă mitoză. Acestea se divid probabil în alt mod decît cel menţionat mai sus, totuşi n-am observat nici diviziunea directă, astfel că poate e vorba şi aci de o diviziune indirectă, dar care se face aşa de repede, că nu i se poate observa rezultatul. Într-adevăr, găsim acolo adesea cromozomi centrali. Ar fi deci posibil ca în majoritatea noilor formaţiuni, mitozele să aibă mai multă stabilitate decît în procesele care conduc la formarea de celule gigante ale tuberculilor şi în care impulsiunea formativă nu e urmată decît de un stadiu de mitoză foarte scurt. Şi aci e vorba probabil de mitoze gigante, căci am avut impresia că aceste celule gigante se nasc deodată, că ele nu se formează şi nu se măresc succesiv şi că nici nucleii nu se înmulţesc succesiv, ci că celulele primesc deodată abundentul material nuclear. Într-adevăr, în aceste celule se constată adesea un singur şi foarte mare centrozom, ceea ce permite să se conchidă la o singură mitoză gigantă ducînd la formarea de numeroşi nuclei.

II

CELULELE GIGANTE ÎN TUBERCULOZĂ

1. OBSERVAŢIUNI ISTORICE

Rokitansky descrie deja în 1855 celule gigante în diverse neoformaţiuni şi de asemenea în tuberculi, sub denumirea de „celule mame multinucleate", dar fără să le atribuie o semnificaţie specială. Rokitansky menţionează aceste celule în tratatul său de anatomie patologică, dar fără a reproduce nici situaţia particulară a nucleilor, nici forma sau prelungirile celulelor gigante. El nu descrie nici structura tuberculului în relaţie cu aceste celule. În orice caz, el încearcă să explice formarea lor în urma unei dezvoltări, unei înmulţiri endogene a nucleilor.

Virchow descrie tot astfel formaţiuni semănînd cu mieloplaxele, în peritonita tuberculoasă. El găseşte regulat aceste formaţiuni în tuberculoză, dar fără a le da o mai mare importanţă. Ele ar conţine pînă la 30 nuclei, dar nu dă detalii asupra dezvoltării sau topografiei lor în tubercul. Totuşi el descrie în tuberculul fibros mici granulaţiuni sau grămezi fin granuloase, înconjurate de o pătură groasă de ţesuturi conjunctive, prevăzute cu un lumen. Aceste granulaţiuni sînt uneori aşa de apropiate, că apar ca segmentele unui tub conturat. Virchow presupune că e vorba de vase limfatice cu un endoteliu în proliferare. Aceste formaţiuni conţin în afară de celule plate sau ovale epiteloide, celule gigante, dar care nu sînt descrise mai amănunţit. Aceste date sînt mai ales interesante pentru că stabilesc procesele speciale de proliferare a vaselor limfatice în tuberculoză. E. Wagner găseşte de asemenea regulat celule gigante cu scurte prelungiri în tuberculoza ficatului şi F. Busch descrie grămezi de nuclei, fără contururi precise, în interiorul tuberculului coroidei.

Dar numai Langhans a studiat mai precis celulele gigante tuberculoase, cu nuclei periferici, recunoscînd în ele un semn caracteristic al tuberculozei. Acest autor a găsit aceste celule mai ales prin disocierea nodulilor tuberculoşi ai pleurei sau peritoneului.

Trebuie să notăm mai ales descrierea prelungirilor acestor celule. Ele se ramifică şi pot să se şi îngroaşe la o oarecare distanţă de corpul celulei, conţinînd granulaţiuni grăsoase. Ele consistă dintr-o substanţă foarte palidă, aproape omogenă, cu o structură fin fibroasă şi conţin ici şi colo un nucleu. Uneori aceste prelungiri pleacă de la cele două extremităţi ale axului longitudinal. Pe cînd prelungirile sînt foarte palide, protoplasma ia o nuanţă foarte închisă sub acţiunea acidului cromic şi este izolată de prelungiri printr-o zonă care conţine granulaţiuni grăsoase. Nucleii situaţi la periferie dau uneori impresia epiteliilor cilindrice ale unei glande, cu atît mai mult cu cît părţile granuloase din centrul celulei se detaşează adesea mai mult sau mai puţin de nuclei. În general, celulele din centru, fuziforme, sînt ataşate acestor celule. Multe celule gigante mai prezintă la periferie sau de partea celulei un înveliş clar şi strălucitor, uneori ca un inel. Acest înveliş pare constituit din formaţiuni lungi fuziforme. Faţa interioară e netedă, dar în grosimea sa găsim adesea mici celule rotunde, care emit mici proeminenţe în interior, pe cînd suprafaţa exterioară pare neregulată. Langhans nu se pronunţă în ce priveşte semnificaţia acestui inel, dar bănuieşte că e vorba de un depozit venit din exterior. Celulele gigante sînt de altfel situate în spaţii care lasă liber un spaţiu inelar sau sînt înconjurate de o zonă formată din elemente fuziforme care înconjură celulele și care fac loc unei mase omogene. Langhans crede că acest înveliş înseamnă o secreție sau o confluență a unor celule, pe cînd în realitate e vorba aci, cel mai adesea, de formarea de vase sau de muguri vasculari.

În ce priveşte geneza acestor celule gigante, autorul observă cu dreptate că e greu de admis o confluență a mai multor celule, pentru că o astfel de naştere de celule nu e demonstrată în histologia animală. Numai la plasmodiile hixomicetelor şi, aş adăuga, în fecundaţia ovulului, se cunoaşte un astfel de proces. Langhans crede că poate să explice geneza celulelor gigante din elemente mai mici ale tuberculului, prin proliferare celulară, precum şi din celulele stelate sau prevăzute cu prelungiri palide, dar s-au găsit şi figuri care pledează pentru confluenţa mai multor celule, mai ales cînd învelişul era bine dezvoltat.

În 1867, un an înainte de apariţia lucrării lui Langhans asupra acestei chestiuni, Rindfleisch încearcă să explice modul de formare al tuberculului în tratatul său de histologie patologică.

Bazîndu-se pe observaţiile sale asupra tuberculilor epiploonului la copii, la care constată dispoziţia constantă a tuberculilor aproape de vase, el conchide că ei provin din endoteliile vasculare. El nu se ocupă în mod special de celula gigantă, care nu era încă cunoscută la această epocă: totuşi, spune că a întîlnit în tuberculi mari mase palide, puţin alungite, prevăzute cu prelungiri fine, ascuţite, situate în interstiţiile ţesutului conjunctiv, pe care le acoperă cu prelungirile lor. Nucleii sînt numeroşi şi situaţi imediat după membrana celulară.

Din descrierea lui Rindfleisch şi din figurile care însoţesc lucrarea sa, rezultă că era vorba de celule gigante.

Deichler, Buhl, Colberg şi Manz admit aceeaşi origine pentru tuberculi.

Langhans susţine contrariul; el consideră celula gigantă ca o individualitate, căci a găsit celule gigante în porţiunile de epiploon unde nu erau tuberculi. Langhans se înşală cînd pretinde că nu e nici o relaţie între celulele gigante şi vase. E adevărat că la limita tuberculilor, vasele încetează să existe sau înconjură tuberculii; dar trebuie să ne amintim, relativ la formarea tuberculilor, că nu ies din vase, nu sînt în legătură cu lumenul vasului, nici nu prezintă caracterele vaselor normale, astfel că nu se poate observa decît după un examen special legătura acestor formaţiuni cu vasele.

Köster (1869), făcînd cercetări asupra fongozităţilor din articulaţii, ne aduce o comunicare foarte importantă asupra celulelor gigante. El descrie foarte amănunţit tuberculii şi raporturile elementelor care îi compun, numindu-i „foliculi tuberculoşi", desemnaţi mai tîrziu de alţii sub numele de „foliculii lui Köster", cît şi legătura constantă a celulelor gigante cu celulele epiteloide şi celulele embrionare în leziunile tuberculoase. Köster crede că tuberculii se dezvoltă din epiteliile vaselor limfatice.

Klebs demonstrează că în tuberculii diafragmului, celulele gigante nasc din endoteliile vaselor limfatice. În preparate cu nitrat de argint mai ales, el a văzut celule gigante înconjurate de şiruri de celule, avînd aceeaşi direcţie ca şi vasele limfatice; unele se confundau cu endoteliile lor.

Köster constatase că dezvoltarea tuberculului corespunde direcţiunii vaselor, deşi n-a reuşit să pună în evidenţă dezvoltarea tuberculilor în vase. Ce se vede în figurile lui Köster e că tuberculii sînt aşezaţi ca mătăniile şi că sînt înconjuraţi de capilare pline cu globule albe.

În afară de aceasta, în multe vase, el ne arată celule endoteliale umflate, adesea cu mai mulţi nuclei. De altfel, faptul că atunci cînd celulele gigante ale tuberculului cad, cavitatea care rămîne e tapisată de celule epiteliale, arată de asemeni că celulele gigante nasc din endoteliile vaselor limfatice.

Trecem asupra părerii lui Wagner, care crede că tuberculul ar fi o formaţie analogă foliculilor limfatici şi ajungem la cercetările interesante ale lui Schüppel, după care tuberculul ar fi o mică tumoare, lipsită de vase, cu celule de diferite formaţiuni şi o reţea. În centru, găsim totdeauna celula gigantă, înconjurată de celule epiteliale.

În ce priveşte originea celulei gigante, Schüppel spune în primele sale publicaţiuni că ele provin din leucocite printr-o înmulţire extraordinară a nucleilor. Mai tîrziu, el emite o a doua părere, că ar proveni din celulele reţelei. În fine, Schüppel emite mai tîrziu o a treia părere: celula gigantă ar fi o formaţiune intravasculară; partea mijlocie ar reprezenta un coagul albuminos şi zona periferică ar deriva din proliferarea endoteliilor vasculare.

În alte lucrări, Schüppel emite o nouă ipoteză: el vorbeşte de un protoblast lipsit de nuclei, de o masă de protoplasmă granuloasă situată în interiorul vaselor, provenind din sînge şi în care s-ar forma mai tîrziu nuclei, pe cînd celulele epiteloide şi reţeaua sînt atribuite unei înmuguriri a celulelor gigante, formate cum am văzut mai sus.

În epoca în care se făceau cercetările de mai sus, a început să se discute și în Germania, după experiențele lui Villemin, chestiunea infecției tuberculoase. S-a admis atunci că după o inoculare cu mase cazeoase, ca și după introducerea corpilor străini (Cohnheim), s-ar produce noduli chiar în organele foarte depărtate de locul unde s-a făcut inocularea. Acești noduli seamănă mult cu tuberculii.

Această ultimă concepție seamănă cu cea a lui Lebert, care afirmase în 1844 că tuberculul nu prezintă nici o specificitate și că nu e altceva decît o simplă inflamație provocată de produse foarte diferite. Cercetările lui Langhans, Köster, Schüppel și mai ales acelea ale lui Friedländer, care au avut loc aproape în același timp, au dus la rezultatul de a constata specificitatea tuberculului, bazată pe structura sa particulară, dar mai ales pe prezența celulelor gigante.

Era o afirmație prea categorică, căci se mai găsesc astfel de celule și în alte procese patologice; pentru acest motiv, Klebs și Brodowsky n-au admis specificitatea proliferării tuberculoase bazată pe prezența celulelor gigante.

Brodowsky se pronunță astfel asupra acestei chestiuni: „M-am ocupat de lucrările lui Friedländer și Köster în mod foarte amănunțit, mai ales pentru a demonstra cît e de unilaterală teoria tuberculului bazată pe părerea că celulele gigante ar fi apanajul lor exclusiv. În realitate, dacă admitem părerile acestor autori, comparînd observațiile unuia dintre ei asupra șancrului primitiv și ulcerațiilor sifilitice ale intestinului, cu observațiile noastre personale făcute pe gome, în care am găsit aceleași figuri histologice care fuseseră considerate altădată drept caracteristice tuberculozei, ar trebui să admitem că sifilisul de asemeni ar fi o tuberculoză.

S-ar putea spune același lucru despre morvă și, după observațiile lui Thoma, despre lepră".

Această părere, emisă de autorii mai sus citați, ar da loc la o enormă confuzie de noțiuni, care se referă la o chestiune ce a fost studiată timp de trei sferturi de secol, fără a se reuși să fie lămurită.

Brodowsky propune denumirea de: *granuloma giganto-angioblasticum* pentru nodulii considerați ca tuberculi și crede că ei nu prezintă nimic caracteristic, dar că s-ar produce după o iritație obișnuită sau necunoscută. Aceste granuloame se întîlnesc adesea în sifilis, morvă și lepră.

E uşor de constatat că această afirmaţie e datorită faptului că Brodowsky nu făcuse cercetări destul de amănunţite, căci în morvă şi în lepră, nodulii prezintă caractere speciale, care îi deosebesc de nodulii tuberculoşi.

În fine, Brodowsky mai face o obiecţiune asupra specificităţii nodulilor tuberculoşi, anume: se întîlnesc alteraţiuni tuberculoase întinse, care nu prezintă nici un nodul. Dacă facem abstracţie de micile inexactităţi pe care le prezintă lucrarea sa, trebuie să recunoaştem că Brodowsky are meritul de a fi examinat raportul între celulele gigante şi vase care era bănuit de mult, dar care fusese mult timp combătut. Mai e adevărat că ilustraţiile autorului sînt prea schematice şi că în general nu corespund realităţii; chiar pentru aceasta, părerile acestui autor nu au fost complet adoptate.

În ce priveşte părerile lui Brodowsky asupra genezei celulei gigante, s-ar putea rezuma astfel: ele nasc din germenii unor vase noi şi nu din părţile complet dezvoltate ale vaselor.

E. Wagner a văzut celule gigante aproape de vase capilare complete, cu care ele au rămas în relaţii de continuitate, dar Brodowsky le consideră ca simple excrescenţe ale vaselor, în urma proliferării celulelor care formează pereţii vasculari. În ce priveşte mai ales tuberculoza, Brodowsky explică situaţia nucleilor celulelor gigante tuberculoase la periferie, prin faptul că nucleii ar ocupa acelaşi loc în părţile hipertrofiate ale cordoanelor angioblastice, ca şi în părţile normale.

Se găsesc celule gigante mai mici în locul unde arterele trec în vene prin intermediul capilarelor; aceste celule sînt înconjurate de un înveliş care corespunde membranei unui spaţiu perivascular. În reţetele protoplasmice ale epiploonului mai ales, se observă foarte bine importanţa pe care o au unele prelungiri angioblastice în formarea celulelor gigante.

În epiploon se mai găsesc lumene şi vacuole ale celulelor gigante.

Rouget explică vacuolele acestor celule gigante prin faptul că, în cordoanele angioblastice s-ar produce o degenerescenţă particulară coloidă, cu cavităţi şi formaţiuni de canale, căreia ar trebui să-i atribuim un rol important în formarea unui nou lumen vascular.

Mai găsim uneori globule roşii, care au făcut pe Brodowsky să admită că există sau că ar fi existat o relaţie între vase şi celulele gigante.

În lucrarea sa asupra tuberculozei ficatului (1880) Arnold face observaţiuni analoge asupra dezvoltării celulelor gigante în ficat; el crede că ele iau naştere din canalele biliare de neoformaţiune. Autorul a observat că în tuberculii biliari ai ficatului se găsesc canale, probabil de neoformaţiune, situate unele lîngă altele.

Se mai observă adesea grămezi de celule hepatice în diferite stadii de proliferare. Canalele biliare mai ales, ne arată clar cariochineze în celulele epiteliale. S-ar putea spune că numai în tuberculoză găsim canale biliare neoformate, sub formă de noduli detaşaţi.

Arnold mai ales a putut să demonstreze că în canalele biliare alterate, se găsesc formaţiuni care seamănă cu celulele gigante. Figurile desenate de Arnold nu sînt suficient de convingătoare, căci deşi canalele biliare prezintă diferite alteraţiuni, nu se poate conchide din aceasta că adevăratele celule gigante situate în vecinătatea lor, nasc în realitate din canale. Formaţiunile desenate în fig. 4 a textului autorului iau naştere fără îndoială din canalele biliare.

E regretabil că Arnold nu s-a ocupat de mugurii canalelor biliare în proliferare, care seamănă adesea cu celulele gigante. În afară de ce se poate vedea în celelalte figuri ale lui Arnold şi care ar trebui să pledeze în favoarea genezei celulelor gigante din canalele biliare, el pune celulele gigante tuberculoase în relaţie şi cu vasele sanguine şi limfatice.

Din lucrarea lui Arnold rezultă că el admite formarea celulelor gigante din canalele biliare în proliferare, dar mai crede că ele ar putea să derive şi din vase. În fine, Arnold desenează o trecere analogă de la canalele urinare la celulele gigante din tuberculoza renală, fără să ne indice dacă a observat această trecere la canalele urinare vechi sau de formaţiune recentă.

În Franţa, chestiunea originei celulei gigante tuberculoase a fost discutată mai ales de Cornil. Într-o lucrare asupra tuberculozei membranelor seroase, autorul emite opinia următoare: „La început găsim în interiorul vaselor leucocite şi puţine globule roşii; ele sînt unite printr-o masă plasmatică fibroasă; nucleii se umflă, ca şi endoteliile vaselor". Aceste elemente diferite ne dau impresia de celule gigante, astfel că Cornil vede în celula gigantă o alterare particulară a pereţilor vasculari şi a conţinutului lor.

Malassez combate la Societatea biologică părerea lui Cornil şi emite o altă ipoteză pentru a explica aceste formaţiuni.

Ranvier arătase că în epiploonul mamiferelor nou-născute sau tinere, se văd celule particulare vasoformative sub formă de muguri sau de reţea, cu vacuole, globule roşii, şi de unde derivă vasele sanguine.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Malassez a încercat să aplice aceste indicații la formarea celulelor gigante din tuberculoză.

Malassez constatase deja, cu Monod, că unele celule gigante posedă nu numai prelungiri solide, dar și prelungiri canaliculate, care sînt în relații cu capilarele limfatice. În orice caz, Malassez protestează contra concepției că celulele gigante n-ar fi adevărate celule, întrucît putem să le punem în evidență cu prelungirile lor, prin disociație. Malassez încearcă apoi să aplice constatările pe care le-am semnalat mai sus, la geneza celulelor gigante ale tuberculozei.

Malassez și Monod cred că celulele gigante sînt în relație intimă cu vasele și mai ales admit că ele sînt vase metatipice, adică incomplet dezvoltate și proliferate în mod particular. Dar acești autori ezită să explice în acest fel toate celulele gigante.

Charcot protestează în lecțiunile sale contra identificării diferitelor celule gigante. După el, celula gigantă tuberculoasă este o formațiune multipolară, prevăzută cu prelungiri ramificate, cu o protoplasmă granuloasă, nuclei periferici și avînd o tendință către degenerescență cazeoasă, pe cînd celelalte celule gigante — afară de acelea din lupus și sifilis — sînt apolare, prevăzute cu prelungiri neramificate, nuclei aranjați în grămezi și protoplasma aproape omogenă. Deși Charcot nu atribuie celulei gigante un caracter specific pentru tuberculoză, el spune că se știe că sînt un atribut caracteristic al tuberculozei. În ce privește unitatea de origine a celulei gigante, există foarte interesantele lucrări ale lui Caulanie asupra pseudo-tuberculozei produsă prin *Strongylus vasorum*, ai cărui ouă produc noduli, în centrul cărora există o celulă gigantă, în care e un ou sau un embrion. Aceștia rămîn vii și irup în ramificațiile bronșiale sau trec la alte animale. După aceasta, se produce o pătură de celule epiteloide și în ultimul rînd, țesut granulos. Cîinii nu suferă din această cauză.

Într-o altă lucrare, în 1878, Charcot și Gombault se ocupă și de geneza celulei gigante și afirmă că aceasta se formează după fuziunea celulelor epiteloide; în aceste elemente se produce mai întîi o degenerescență vitroasă, pe cînd nucleii proliferează; la sfîrșit apare o cazeificare centrală.

Hyppolit Martin a studiat tuberculul epiploonului și a încercat să stabilească la iepuri și la cîini legătura care există între tuberculi și plăcile lăptoase ale lui Ranvier, deci asemănarea cu petele albe formate din celule limfatice și acoperite cu endotelii. Acest autor a încercat să arate prin nitrat de argint că acest endoteliu e intact, chiar în tuberculoză, și că nu proliferează.

Tuberculul este, după el, un produs al celulelor migratorii, fără participarea endoteliilor. Această concepţie nu e demonstrată ca exactă, căci mugurii endoteliului au putut pătrunde în nodulii de la suprafaţă, fără să fi putut totuşi să-i punem în evidenţă cu nitrat de argint, pentru că celulele cu protoplasma mobilă nu se disting prin argint.

În realitate, Kiener a găsit că tuberculii miliari ai epiploonului se dezvoltă mai ales în jurul capilarelor vaselor limfatice sau a nervilor. La început ei nu conţin numeroase capilare. Totuşi, prin metoda nitratului de argint, el a arătat că vasele iau o parte activă şi că la început formează o adevărată reţea în care elementele vasculare proliferează printr-o deviaţie patologică a reţelei şi că totdeauna apare în celule o degenerescenţă vitroasă a părţilor periferice.

Procesul tuberculos s-ar rezuma deci la un proces vasoformativ care se depărtează mult de planul organizării fiziologice.

2. EPOCA BACTERIOLOGICĂ

Straus, în lucrarea sa monumentală asupra tuberculozei, studiază toate aceste lucrări din punct de vedere bacteriologic. Părerea sa este că toate aceste cercetări au puţină valoare, întrucît n-au avut ca scop descoperirea agentului patogen, astfel că de la început au fost condamnate a fi sterile. Regăsim aceeaşi părere la mulţi autori ai epocii bacteriologice, astfel că cercetările foarte îngrijite şi foarte exacte asupra genezei celulelor gigante ale tuberculozei, fură uitate. Cînd cercetările au fost reluate, ele au fost influenţate de descoperirile bacteriologice şi chiar de rolul important atribuit celulelor în lupta cu microbii; nu se mai vorbeşte decît de fagocite sau de relaţia celulelor cu microbii, de macrocite. S-a neglijat studiul originii lor şi s-a căutat rolul acestor formaţiuni.

Koch nu se ocupă de aproape de geneza celulelor gigante; el crede că microbii pătrund mai întîi în celulele migratoare şi chiar prin aceasta ele iau un caracter epiteloid şi pot deveni mai tîrziu celule gigante. Cînd celulele sînt în repaus, fixîndu-se în ţesut, ele se transformă în celule gigante, pe cînd celulele care sînt în jurul lor, acelea care sînt fixe, ca şi celulele migratorii, se umflă, se strîng şi formează tuberculi.

Bacilii care se găsesc în celulele gigante ar fi deci succesorii microbilor care au pătruns de la început, pentru că s-au găsit şi în celulele gigante resturi de microbi morţi.

Această concepţie e datorită fără îndoială influenţei lucrărilor lui Cohnheim, Ziegler, Recklinghausen, asupra rolului leucocitelor în inflamaţii şi în tumori cu ţesut embrionar, pe cînd alţii cred că celulele gigante nasc din elemente endoteliale.

Noi am observat astfel pentru prima dată, cu Watson şi Chaynes, pătrunderea bacilului în elementele endoteliale, unde se multiplică.

Pe cînd Koch credea că există o opoziţie între vase şi tuberculoză, noi am demonstrat primii că există o relaţie intimă între invaziile de bacili şi vase, ca şi între pătrunderea bacililor în endotelii, mai ales în tuberculoza experimentală.

Am constatat că invazia bacililor aduce o proliferare a ţesutului, caracterizată prin cariochineze foarte numeroase şi că bacilii tuberculozei se găsesc în celulele divizate indirect. Curînd, prima mea constatare a fost confirmată de Weigert, a doua de Baumgarten, care a făcut numeroase cercetări ce au contribuit la stabilirea valorii studiilor mele. Bazîndu-se pe aceste fapte, Weigert a explicat geneza tuberculozei miliare, în timp ce Baumgarten arăta într-un studiu amănunţit modul de invadare al bacililor tuberculozei în ţesuturi şi reacţia organismului contra acestor bacili.

Noi afirmăm în prima noastră lucrare că celulele gigante nasc dintr-o proliferare a elementelor ţesuturilor după iritaţia produsă de bacil. În prima noastră comunicare, făcută la Societatea anatomică din Paris în ianuarie 1883, asupra propagării bacililor tuberculozei după o infecţie intraperitoneală, ajungem la concluziile următoare:

Bacteriile pătrund de la suprafaţă în profunzime; în locul pe unde au pătruns, se produce o reacţie inflamatorie, formată din celule, mase hialine şi în care se găsesc bacili; de aci trec în aparatele limfatice, mai întîi în endoteliile umflate ale limfaticelor, apoi se acumulează în aparatul limfatic, ale cărui celule sînt toate umflate şi conţin bacili. Celulele gigante apar aci ca o hiperplazie specială a celulelor endoteliale, care conţin microbi şi uneori chiar printr-o confluenţă a acestor celule.

În ce priveşte relaţiile bacililor tuberculozei cu vasele, noi am făcut două comunicări la Academia de ştiinţe din Paris, în aprilie 1883; în aceste comunicări, am stabilit că la început bacilii tuberculozei pătrundeau în celulele endoteliale ale vaselor limfatice mai mici, ca şi în leucocite.

Bacilii tuberculozei se propagă prin vasele limfatice, urmînd vasele sanguine şi pătrund acolo după ce s-a format un trombus parietal.

în acelaşi an, am publicat o serie de articole asupra celulelor gigante în „Orvosi hetilap" (1883).

În prima ediţie a cărţii noastre *Les bactéries*, publicată la Paris cu Cornil, se găseşte un rezumat al acestor lucrări, publicate mai întîi în limba ungară.

Bazîndu-mă pe numeroase experienţe, am stabilit că celulele gigante derivă din părţi ale membranelor seroase şi ale micilor vase, mai ales ale endoteliilor. În *Manualul de histologie patologică* publicat de Cornil şi Ranvier, se găseşte o schiţă de Cornil, unde se vede că, dintr-o arteră mai mare situată într-un focar tuberculos, ies celule gigante provenind din elemente fixe; am urmărit pătrunderea acestor celule gigante în media acestor vase, situate în mijlocul unor mici tuberculi. S-au putut interpreta celulele gigante, cel puţin în parte, ca celule care îşi datoresc naşterea prezenţei corpilor străini în interiorul lor. Bacilii, ca şi corpii străini, produc o iritaţie asupra celulelor, astfel că acestea se măresc şi prezintă în interiorul lor figuri cariochinetice. Nucleii celulelor sînt situaţi adesea la mijloc, dar de obicei la periferie.

Cum am văzut, Cornil a insistat mai ales asupra genezei celulelor gigante prin confluenţa celulelor. Dacă celulele iau naştere dintr-un vas, se poate admite că leucocitele se transformă sub influenţa microbilor într-o masă granuloasă, pe cînd o altă parte din microbi pătrund în endotelii, care se umflă şi fuzionează, astfel că bacilii se găsesc situaţi între nucleii endoteliilor într-un fel de celulă gigantă. Se găseşte deja în *Les bactéries* un desen unde, într-un foarte mic vas al pleurei, peretele protoplasmei se umflă într-un loc şi prezintă o celulă gigantă, pe cînd alta e situată chiar în interiorul vasului, ceea ce dovedeşte deja concepţia noastră după care celulele gigante îşi au originea în micile vase.

Noi nu admitem că toate celulele gigante din tuberculoză trebuie să fie considerate ca celule gigante produse de corpi străini, căci multe celule gigante nu conţin nici bacili, nici corpi străini. Admit că formaţiile care seamănă cu celulele gigante nasc din fuziunea celulelor epiteliale, dar putem totdeauna, utilizînd obiective mai puternice, să deosebim celulele gigante veritabile de aceste false celule.

În 1885, Baumgarten a publicat observaţiile datorite inoculării unui fragment de ţesut tuberculos în camera anterioară a ochiului iepurilor. Baumgarten confirmă părerile noastre; el a observat că cicatrizarea plăgii se face repede, fără reacţie.

După 3—4 zile, bacilii proliferează în fragmentul de organ însuşi, care a suferit necroza. A cincea zi, ei se întind în ţesuturile dimprejur.

îi vedem atunci, liberi între fibre sau în interiorul celulelor conjunctive, niciodată în leucocite. În a 6-a zi se vede că unele celule sînt în diviziune indirectă.

Adesea aceste celule conţin 1—3 bacili şi au un aspect epiteloid ; ele şi nu leucocitele formează tuberculul. Mai tîrziu, cînd bacilii sînt mai numeroşi, figurile cariochinetice devin mai rare.

Celulele epiteloide din centrul tuberculului se măresc, nucleii lor se înmulţesc, fără ca protoplasma celulară să se fi divizat ; astfel se formează celula gigantă.

După a 10-a zi, nu se mai observă o dilatare a vaselor care înconjură tuberculul, ci o migraţie a leucocitelor care se amestecă cu celulele epiteloide ; în acelaşi timp, ţesutul irisului proliferează de asemeni.

După Baumgarten, propagarea tuberculozei se face numai prin elemente fixe, printr-un fel de transmisiune de curent. În lucrarea sa, Baumgarten comite o eroare, căci afirmă că noi am lucrat fără precauţiuni şi că de aceea am obţinut o mai mare infiltraţie celulară, ceea ce ne-ar face să admitem o propagare prin intermediul leucocitelor.

Dar rezultatele obţinute de noi nu sînt acestea. Noi am descris o aglomerare de celule în punctul de pătrundere a bacililor, ceea ce a descris şi Baumgarten sub numele de *capsula tînără de granulaţie* ; apoi noi am descris, cum a făcut şi Baumgarten, pătrunderea bacililor în endotelii şi proliferarea tuberculoasă pe care o produc, ca şi cariochineza şi formarea de celule gigante.

Trebuia să insistăm asupra transportului bacililor de către leucocite, deoarece într-adevăr acest transport joacă un rol important în aceste procese ; aceasta rezultă clar dintr-o lucrare din 1884, asupra topografiei bacilului tuberculozei. Baumgarten admite că, în inocularea cu tuberculoză umană, nu se găsesc celule gigante ci numai o aglomerare de celule epiteloide sub formă de focare. Mai tîrziu cariochineza ar înceta complet şi numai în inocularea cu culturile de tuberculoză animală, s-ar forma celule gigante. Baumgarten admite explicaţia dată de Weigert asupra formării celulelor gigante şi mai observă că celulele gigante nu apar după introducerea oricărui corp străin, dar numai după introducerea unor anume categorii de corpi străini.

Pulberea de cărbune de exemplu nu produce celule gigante, ca şi fibrele de mătase iodoformată, dar ele se dezvoltă în jurul acestor fibre. În orice caz, nu acţiunea antiseptică a mătasei iodoformate împiedică formarea lor. Tot astfel, mulţi bacili nu produc celule gigante.

Baumgarten nu a putut reuşi să obţină celule gigante prin tuberculoză prea virulentă, pentru că provocase o prea mare iritaţie. În ganglionii limfatici respectivi iritaţia este mai mică şi chiar din această cauză se produc aci celule gigante. Se găsesc numeroşi bacili în celulele gigante ale tuberculozei animale, pentru că aceşti bacili, fiind mai puţin virulenţi, provoacă apariţia celulelor gigante.

Se poate deci spune că acei corpi străini care determină o iritaţie slabă, dar durabilă asupra ţesuturilor, produc în primul rînd apariţia de celule gigante.

Această părere e contrarie celei a autorilor care afirmă că celulele gigante ar fi adevărate fagocite. După mine, bacilii tuberculozei sînt cei care cultivă celulele gigante. Aceste celule nu se dezvoltă deci în urma alimentării cu mulţi corpi străini, ci e suficient pentru aceasta ca bacilii închişi în celulele endoteliale, uneori un singur bacil, să exercite o iritaţie constantă, foarte lungă, asupra celulei; este deci ceva diferit de digestia bacililor de către celule.

În acelaşi an (1881) a apărut lucrarea lui Weigert în care autorul emite opinia că celulele gigante sînt datorite proliferării unei singure celule, mai ales a celulelor fixe.

Această celulă se umflă, bacilii se plasează mai întîi în mijloc, apoi partea mijlocie suferă o necroză, pe cînd la periferie se formează noi nuclei, bacilii găsindu-se între aceştia.

Weigert, chiar la început, stabileşte că celulele gigante pot naşte şi din celulele fixe de natură diferită, din celulele ficatului, mai ales în tuberculoza aviară.

Weigert respinge părerea că vasele cu trombusuri cazeoase sau că celulele confluente pot da naştere la celule gigante. Autorul nu admite nici un exces de iritaţie formativă, crede din contra că avem de-a face cu o lipsă de iritaţie; excesul ar fi provocat formarea unui mare număr de celule şi nu numai formarea unui mare număr de nuclei.

Nu putem admite această deosebire, căci trebuie neapărat să existe o iritaţie care provoacă această umflare şi multiplicare a nucleilor celulei. Dar această iritaţie, pe care am numit-o, după Wirchow, iritaţie formativă, nu este destul de intensă la început pentru a provoca o înmulţire a celulelor.

Weigert se ocupă de centrul celulei gigante, care ar fi după el necrozat (cazeificat). Bacilii erau situaţi la periferia celulei gigante și la centru, dar aci și-au pierdut vitalitatea, după epuizarea terenului de nutriție, astfel că bacilii colorabili și vii nu se găsesc decît la periferie, în protoplasma vie.

Moartea parțială a celulei și formarea de celule gigante e datorită probabil bacililor, căci ei se înmulțesc încet în comparație cu manifestările vitale; cînd bacilii sînt mai virulenți sau mai activi, toată celula este distrusă.

Pentru aceasta, găsim așa de des celule gigante în tuberculoza locală.

După Weigert, această necroză parțială a celulei ar împiedica descompunerea protoplasmei în mai multe celule. Weigert distinge trei stadii în formarea de celule gigante: 1) Înmulțirea nucleilor poate invada astfel partea necrozată, încît nu o mai observăm, ca în tuberculoza aviară a ficatului. 2) Partea fără nuclei a devenit mai mare, dar bacilii nu sînt încă răspîndiți mai difuz. Protoplasma are o suprafață mai întinsă, mai ales în celulele ficatului, în care, după Weigert, se găsesc celule gigante enorme. 3) Terenul nutritiv se epuizează în partea necrozată, astfel că bacilii, după Weigert, nu și-au pierdut vitalitatea, dar sînt descompuși în spori; de aceea nu-i putem pune în evidență, pe cînd masa principală a bacililor, capabilă de a fi colorată, e situată la periferie.

Această constatare este evidentă în tuberculoza animală. Aparența celulelor gigante rămîne mereu aceeași, necroza centrală, proliferarea nucleară periferică și situația bacililor la periferie, în acest caz, avansează gradat. În alte cazuri, ele se pierd încet. Sînt și variațiuni. Necroza poate începe la periferie, ea poate fi mai difuză, pe cînd nucleii rămîn înconjurați de puțină protoplasmă vie. Chiar cînd nu se poate pune în evidență un focar cazeos central, după Weigert, ar exista totuși o cazeificare a celulelor gigante. În alte cazuri, se găsesc în jurul unui focar cazeos mai mare celule gigante, colorate, situate radiat și care prezintă focare cazeoase; dar acestea nu sînt adevărate celule gigante, căci ele nu prezintă o multiplicare nucleară.

Am găsit și veritabile celule gigante în jurul acestor mase cazeoase. În fine, e probabil că în același fel, pot apare și celule pseudogigante, bineînțeles fără înmulțirea nucleilor.

În ce privește situația celulelor, față de afirmațiile altor autori care pretind că ar exista un antagonism între nuclei și celulă, se vede că tocmai contrariul e adevărat, ceea ce Koch și Weigert arătaseră de mult. În prima sa lucrare asupra tuberculozei, Koch se pronunță de asemeni pentru relația între bacili și celula gigantă. Fără a vorbi despre geneza celulelor gigante, el stabileşte că acestea trăiesc adesea mai mult decît bacilii; aceştia din urmă devin palizi şi îşi pierd vitalitatea. Koch mai constată că adesea o nouă generaţie de bacili se dezvoltă în interiorul chiar al celulelor gigante. Adesea şi contrariul e adevărat, căci celulele gigante pot muri înaintea bacililor.

3. PROPRIILE NOASTRE CERCETĂRI

Ne bazăm pe studii experimentale şi histologice. După ce am injectat bacili numai în peritoneul iepurilor, găsim deja după cîteva zile o monilizare a endoteliilor, dezvoltarea unei reţele celulare cu înmugurire; e vorba fără îndoială de o proliferare a petelor lăptoase ale lui Ranvier. Se constată într-adevăr cariochineză şi invadarea bacililor în celulele endoteliale. În preparatele foarte proaspete observate pe platina încălzită se observă uneori o umflare a celulelor endoteliale şi, în partea liberă, numeroase prelungiri protoplasmatice cu mişcări vii; unele din aceste celule au devenit libere, înconjurate de o zonă radială de prelungiri protoplasmatice.

La animalele tinere se mai observă şi muguri vasculari în interiorul acestor pete; aceşti muguri sînt încă în comunicare cu vasele sau au devenit libere sub formă de celule gigante. Adesea observăm pe aceşti muguri un mare număr de prelungiri protoplasmatice mobile. Motilitatea acestor pseudopode radiante este mult mai pronunţată decît aceea a leucocitelor; în acelaşi timp se constată multe endotelii în cariochineză.

Mai tîrziu, e greu să ne dăm seama de originea acestor elemente; într-o epocă mai înaintată găsim mult mai multe cariochineze, probabil din cauza rapidităţii diviziunii şi degenerescenţei celulelor proliferate.

Totuşi, se poate adesea observa formarea de celule gigante în tuberculoza cronică fără tendinţă la degenerescenţă, de asemeni în lupus reuşim uşor să urmărim formarea de celule gigante. Astfel în planşa II figura 13, se vede un vas *v* umflat de proliferarea endoteliilor şi terminat cu o prelungire protoplasmatică *p* care se umflă la extremitatea sa sub forma unei celule gigante tuberculoase cu centru granulos *m*; în această celulă găsim dispoziţia periferică a nucleilor, precum şi prelungiri protoplasmatice; în jurul celulei se observă o reţea *n*, cu mici celule rotunde. În alte locuri (fig. 12), se constată un mic vas, prelungiri sau muguri *s*, o proliferare a celulelor endoteliale, o celulă gigantă cu nuclei periferici și în centru o cantitate de formațiuni alungite, roșiatice, metacromatice (probabil forme încapsulate de bacili).

În tuberculoza cronică a ganglionilor limfatici, se poate urmări de asemeni originea acestor celule gigante. Ele sînt de obicei pedunculate, fig. 11, *t* ; se poate distinge un corp, o prelungire de culoare închisă *s* și o tijă ; această tijă e canalizată sau vacuolizată (*ca*) ; tija conține uneori nuclei aranjați ca în peretele unui vas ; corpul prezintă alături de prelungirea de culoare închisă, o cantitate de mici prelungiri fixe sau protoplasmatice *(p)*, care sînt legate cu rețeaua înconjurătoare *p'*. În interiorul rețelei se găsesc leucocite mononucleare *l*, în afara acestor celule mai sînt încă celule alungite, fibroblaști, celule musculare, *f*. Centrul celulei este granulos sau radiat, cu cîteva granulațiuni roșiatice semănînd cu un centrozom.

Nucleii acestor celule sînt mai degrabă alungiți, formînd pachete mai numeroase în prelungirile de culoare închisă care se găsesc la vîrful celulei ; toți acești nuclei au aceeași direcție paralelă cu axul celulei.

Figura 10 reprezintă o celulă gigantă cu o dispoziție particulară a nucleilor (*n*) la nivelul tijei *t*, care amintește pe aceea a păturilor musculare ale micilor artere ; în această celulă, partea granuloasă roză din centru este bine delimitată de o serie de vacuole. Protoplasma mai închisă la culoare la partea periferică a celulei posedă o mare prelungire protoplasmatică *p*.

Figura 9 este și mai instructivă, în sensul că găsim acolo încă un mic vas, *v*, cu globule roșii, în raport cu o mare celulă gigantă ; se constată între aceste vase o celulă gigantă în raport cu o masă protoplasmatică ramificată, amintind o înmugurire vasculară *c*. E o celulă gigantă, cu un centru granulos, cu resturi de nuclei ; nucleii sînt paraleli cu axul celulei și mai numeroși către vîrful ei. Celula e legată prin ramificațiile protoplasmatice (*m*). O altă celulă gigantă mai mică c^{I} este mai evident legată de vase, c^{II} reprezintă o masă celulară cu mari nuclei. Rezultă din aceste figuri că *formarea celulelor gigante mai ales în cazurile de tuberculoză cronică este datorită înmuguririlor vasculare hipertrofice.*

Mai ales în marile celule gigante din ganglionii tuberculoși se poate constata un început de organizare în interiorul lor.

Planșa I, figura 7, arată originea unei celule gigante într-un vas, fără îndoială de origine endotelială.

Celula prezintă două feluri de modificări: mai întîi o granulare şi o coloraţie mai pronunţată a nucleilor, care aminteşte mai mult începutul unei degenerescenţe mucoase, şi apoi o transformare vacuolară a centrului celulei. Celulele endoteliale sînt tumefiate (*e*), se vede acolo o proliferare a nucleilor; se văd în acelaşi timp în interiorul vasului celule rotunde, limfocite şi mononucleare mai mari în plină cariochineză; aceste din urmă elemente sînt poate de origine endotelială: se găsesc acolo în jurul celulei gigante fără a o invada; e vorba probabil de o iritaţie formativă în raport cu celula gigantă; va fi chiar posibil ca aceste celule să exercite o influenţă nutritivă asupra celulei gigante.

Planşa II, figura 5, arată celule gigante într-o tuberculoză cronică a plămînului; se vede formarea tijelor; tija (*t*) e bogată în nuclei alungiţi a căror situaţie aminteşte pe aceea a micilor artere; la cealaltă extremitate a celulei se constată două prelungiri şi o înmulţire a nucleilor. Din prelungiri, unele trec în reţeaua care înconjură celula şi prelungirile vîrfului care se termină liber şi care sînt de natură protoplasmatică; aci ţesuturile care înconjură celulele gigante sînt în mare parte fibroase, conţin elemente fibroblastice (*f*), celule mai mari, probabil celule endoteliale hipertrofice; o altă celulă gigantă *c′* este înconjurată de ţesut fibros, tija sa suferă de asemeni o transformare fibroasă, se distinge substanţa roză a centrului şi prelungirea vîrfului. Celula gigantă din planşa I, figura 4, este şi mai complicată: ea este alungită şi seamănă cu un vas obliterat; e în raport cu reţeaua celulară, protoplasma sa e granuloasă şi vacuolizată, roşiatică: ea e separată de zona nucleară printr-o zonă de distrucţie nucleară; se văd mai multe prelungiri ale acestor celule, proliferarea celulară se produce în direcţia acestor prelungiri; astfel se produc înmuguriri în parte ramificate şi cu figuri cariochinetice. Raportul acestor celule cu vasul este foarte pronunţat. Pe figura 8 a planşei II e vorba de o foarte mare celulă gigantă a unui ganglion tuberculos; vasul *v* este obliterat, el formează tija celulei gigante şi pătrunde în interiorul ei; în acelaşi timp nucleii celulelor endoteliale ale vasului iau caracterul nucleilor celulelor gigante, dar în acelaşi timp aceşti nuclei se aşază în jurul vacuolelor v_1, care seamănă cu secţiunile vasculare.

Restul nucleilor se găsesc la periferie; există forme intermediare semănînd cu endoteliile; la vîrful celulei se vede o înmugurire din care rezultă alte celule gigante mai mici şi o reţea protoplasmatică. În aceste cazuri e vorba deci de o încercare de formaţie vasculară în interiorul celulei gigante.

Planşa I, figura 6, reprezintă o celulă gigantă într-un focar scleros al plămînului. El conţine mase calcare; nu se constată nici dispoziţie periferică a nucleilor, nici prelungiri protoplasmice; e vorba de o celulă formată în jurul unui corp străin.

Planşa I, figura 17, arată un alt fel de celulă gigantă în interiorul unei mici bronşii, de origine epitelială; mica bronşie *e* este înconjurată de un ţesut embrionar reticulat, cu mari celule rotunde (*g*); găsim acolo vase *v*; celulele epiteliale sînt cilindrice. În interiorul bronşiei se găsesc, alături de celule granulo-grăsoase *cv*, celule gigante rotunjite, cu nuclei mari cu nucleoli, cu caracterul de celule epiteliale; aceste celule gigante seamănă cu acelea care se găsesc în micile bronşii şi în alveole, în morvă.

4. INTERPRETAREA OBSERVAŢIILOR

Rezultă din aceste observaţiuni că diferite elemente locale contribuie la geneza celulelor gigante. În marea majoritate a cazurilor, e vorba de formaţiuni plecînd de la vase, sub formă de muguri hipertrofici; se constată uşor că e vorba de prelungiri vasculare şi uneori se poate constata că tija celulei gigante şi-a păstrat caracterul său vascular sau că vasele au pătruns chiar în interiorul celulei. Pare că bacilul e cel care irită vasul în mod special, făcîndu-l să se manifeste printr-o înmugurire excesivă.

Dispoziţia periferică a nucleilor se explică în două feluri: mai întîi prin tendinţa vasoformativă a mugurelui şi apoi prin modificările particulare ale centrului celulei, fie sub forma unei degenerescenţe, fie a unui centrozom gigant. Modificarea nucleilor se explică prin proliferarea lor particulară şi printr-o modificare mucoidă a nucleilor. Aceşti nuclei nu conţin decît excepţional nucleoli metacromatici. Către centru, nucleii suferă o distrugere particulară, astfel că distingem, între zona nucleilor şi între centrul granulos, o zonă de nuclei degeneraţi.

E curios că s-a dat aşa puţină atenţie pînă în prezent grupării nucleilor la periferie şi chiar creşterii extremităţii celulei.

E adevărat că s-a menţionat că în afara zonei nucleare ar exista o pătură protoplasmică aproape omogenă care se colorează mai bine şi în care ar exista, după Mecinikov, prelungiri protoplasmice.

Incluziunile celulelor gigante pot apare în diferite feluri; e probabil că înglobarea acestor corpi de către mugurii vasculari hipertrofici sub formă de celule gigante este foarte frecventă şi chiar caracteristică pentru celulele gigante, datorită corpilor străini.

În interiorul vaselor găsim de asemeni iritaţiuni formative provocate mai ales de bacilii tuberculozei.

Acestea pot avea drept consecinţă proliferări ale unor celule endoteliale, astfel că se nasc celule gigante care înglobează substanţele iritante. Pe de altă parte, nu se poate nega că bacilii şi leucocitele pot pătrunde ulterior în masele protoplasmatice, după cum se poate întîmpla că diferite elemente, pînă chiar şi elemente vasoformative, să pătrundă prin peduncul în celulele gigante.

În raport cu aceasta, se pune chestiunea de a şti cum se hrănesc aceste mari mase protoplasmatice.

Protoplasma celulei primeşte, incorporîndu-le în masa sa, în afară de substanţele nutritive lichide, elemente formate din celule şi bacili, corpi inerţi. Adesea se poate observa distrugerea celulelor, de exemplu a leucocitelor în interiorul acestora, la fel cum se distrug nucleii proprii şi masele profunde centrale; dar în ce priveşte bacilii, se poate constata că în interiorul celulei bacilii trăiesc mult timp şi că pot chiar să se înmulţească. Din această cauză, eu afirm că celula gigantă nu-şi datoreşte existenţa înglobării bacililor.

O altă chestiune care se pune este de a şti care este rolul acestor bacili în interiorul celulei. Trebuie să ne întrebăm dacă contribuie la dezvoltarea celulei; de la început, necroza celulei ar trebui să împiedice creşterea sa. Pe de altă parte, nu se poate nega că la început bacilii, ca şi corpii străini, ca şi pigmenţii, ca şi părţile din fibrele elastice, părţile dintr-un ţesut mort sau orice altă formaţie venită din afară, contribuie la formarea celulelor.

Chiar mai tîrziu, bacilul tuberculozei determină progresiv formarea de ţesut necrotic care provoacă continuu o creştere a protoplasmei şi o proliferare a nucleilor.

Cu timpul, bacilii se schimbă, dar aceste schimbări nu le provoacă vătămări; din contra, ele indică o lungă persistenţă a bacililor, formarea unei capsule şi noi măsuri de apărare. Pare că există un oarecare raport între bacili şi celulele gigante; cu cît viaţa celulelor e mai prelungită, cu atît viaţa bacililor care se găsesc în ele, este mai lungă.

Cînd celulele gigante trăiesc puţin, bacilii incluşi în ele au aceeaşi soartă. Durata vieţii bacililor nu este paralelă cu virulenţa lor, după cum durata vieţii celulei gigante nu este paralelă cu acţiunea sa distructivă asupra bacililor.

Celula gigantă trebuie să se hrănească, ca oricare altă celulă, dar nevoia sa de hrană nu se manifestă prin înglobarea bacilului tuberculozei. S-ar putea afirma contrariul, anume că celula gigantă piere cu atît mai repede, cu cît bacilii aflați în ea pier mai repede.

Faptul că celula contribuie la distrugerea bacililor nu trebuie să fie considerată ca o digestie, ci ca o otrăvire, o sinucidere, deoarece e recunoscut că bacilii morți exercită o acțiune vătămătoare asupra celulei.

Chestiunea creșterii celulei e de asemeni în relație cu aceea a hrănirii sale. Am văzut mai sus că diverși autori sînt de părere că celulele gigante se nasc la epoci diferite.

După cercetările mele, mai multe feluri de celule gigante pot apare după puține zile, pe cînd în tuberculoză, celulele gigante nu apar înainte de o săptămînă.

Creșterea lor se produce paralel cu o diferențiere manifestată prin gruparea parietală a nucleilor și formarea de vacuole în celulă. Cît despre celulă, ea poate prolifera încă un oarecare timp, prin creșterea prelungirilor sale și înmulțirea nucleilor și în parte de asemeni prin formarea de muguri. Numai rar se poate remarca o diferențiere mai înaintată, adică o încercare de formare de muguri în interiorul celulei gigante.

Am mai remarcat, ceea ce au confirmat și alții, că celulele gigante pot să ia naștere și din elementele epiteliale și că în acest caz e vorba de muguri ai canalelor glandulare. Mugurii apar ca mase protoplasmatice cu proliferarea nucleilor. Mai tîrziu se observă o diferențiere a mugurilor în celule. Acești muguri se detașează adesea și devin celule gigante tuberculoase.

Eu nu admit formarea de adevărate celule gigante prin confluență celulară. După părerea mea, e vorba aci sau de muguri celulari care sînt în diviziune sau de mase epiteliale contopite care nu pot în nici un fel să fie luate drept celule gigante, pentru că nu dau loc unui individ celular. Propun pentru aceste formațiuni termenul de *pseudocelule gigante* pentru a le deosebi de *adevăratele celule gigante*.

Am avut ocazia să studiez dezvoltarea celulelor gigante în cazuri de tuberculoză a cordului și am putut urmări dezvoltarea lor prin înmugurirea fibrelor musculare. În aceste cazuri, ele pot să se prezinte exact ca celulele gigante tuberculoase de altă origine.

În tuberculoza inimii mai ales, se poate observa foarte clar că celulele gigante tuberculoase provin în realitate dintr-o înmugurire a fibrelor musculare.

III

CELULE GIGANTE ÎN MORVĂ

În morvă, ca în majoritatea inflamaţiilor cronice, găsim adesea celule gigante. Noi le-am studiat mai de aproape, căci era vorba, din punct de vedere al naşterii lor, de procese regeneratoare caracteristice şi e interesant de constatat că se pot urmări modificări analoge după infecţia cu bacili vii sau cu bacili morţi.

În majoritatea cazurilor, găsim în plămîni noduli cu celule gigante, pe cînd nu am găsit decît excepţional astfel de formaţiuni în alte maladii, ca tuberculoza, lepra, sifilisul, actinomicoza (pl. II, fig. 17, 6).

Pare că iritaţia morvoasă duce la o proliferare a epiteliilor alveolare, însoţită de formarea de celule gigante, căci chiar în caz de vindecare a nodulilor morvoşi, se observă o regenerare surprinzătoare a ţesutului pulmonar începînd prin alveole şi însoţită de formarea de muguri şi de celule gigante (pl. II, fig. 14, a^{III}, a^{IV}).

Vom da aci exemple din experienţele noastre descrise mai sus. S-a injectat în venele urechii unui iepure 1/4 cg dintr-o emulsie de bacili, încălzită la 120° şi spălată.

A doua zi febra izbucneşte şi se repetă apoi de mai multe ori. După o lună animalul moare de caşexie. La autopsie s-a găsit splina mică, rinichii palizi, ficatul dur, în plămîni mici noduli de mărimea unui bob de linte, în parte înconjuraţi cu o zonă omogenă.

Aceşti noduli sînt moi şi conţin un lichid puriform roşiatic şi steril. Examinaţi la microscop, mai ales la unul mai puternic, par formaţi dintr-un ţesut pulmonar hiperemic, înconjurat uneori de alveole pline cu hemoragii sau mase hialine. În jurul vaselor, se găseşte o largă zonă cu un ţesut granulos. Alveolele sînt în parte umplute cu mari celule cu praf (*Staubzellen*), în protoplasma lor se găsesc grupe granuloase formate din fine bastonaşe, poate resturi de bacili ai morvei. Pe lîngă nodulii mari, se găsesc noduli mai mici, în care se poate cu greu recunoaşte ţesutul pulmonar, pentru că e înlocuit cu un ţesut palid, fibrinos şi cu celule mici, în care alveolele sînt pline cu celule mari prevăzute cu granulaţii cromatice. Alţi noduli sînt formaţi dintr-o reţea palidă care corespunde unor părţi necrotice de pulmon.

Unele din aceste alveole sînt foarte dilatate, goale, pe cînd altele mai mari conţin celule palide, probabil de origine epitelială. E vorba deci aci de focare necrotice foarte mici ale parenchimului pulmonar; şi nodulii sînt înconjuraţi de un ţesut foarte caracteristic. Alveolele sînt foarte mici, înconjurate de un ţesut granulos care formează uneori mici noduli. Găsim adesea astfel de noduli în jurul vaselor mari. Aproape de ei, sînt situate într-un ţesut dur, sclerotic, vase limfatice bogate în celule fuziforme.

În ce priveşte alveolele care înconjură focarul necrotic, epiteliile lor sînt umflate, cubice şi sînt adesea în cariochineză; se găsesc uneori, în interiorul acestor alveole celule mai mari, cu unul sau mai mulţi nuclei provenind din epitelii (pl. I, fig. 15). Cea mai mare parte din alveole emit muguri mari, care pot fi consideraţi ca celule gigante, mai ales cînd s-au separat de alveole (pl. II, fig. 14, a^{IV}).

Aceste mici focare sînt înconjurate de o zonă cu vase foarte dilatate. O astfel de proliferare alveolară sub formă de celule gigante e reprezentată în planşa I, figura 15. Nucleii acestor celule (c) sînt situaţi la periferie şi formează aci şi figuri cariochinetice. În locul unei cavităţi, găsim o masă protoplasmică tapisată cu nuclei. Celula e înconjurată de o reţea de ţesut conjunctiv şi de rînduri de celule fuziforme. Se mai găsesc celule neregulate, cu protoplasma pigmentată (c^{II}). Recunoaştem în vecinătatea lor alveole avînd un epiteliu cubic mai mare, cu celule granuloase avînd unul sau mai mulţi nuclei. În cîţiva din aceşti noduli găsim către centrul mugurilor alveolari un ţesut excesiv de rarefiat şi foarte palid; pare că e vorba de alveole foarte largi.

Un alt iepure a fost tratat mai întîi cu o cultură de morvă de o virulenţă mijlocie şi apoi cu maleină şi bacili morţi. La locul injecţiei s-a găsit un abces de mărimea unei alune, cu conţinut cazeos. Rinichii şi ficatul sînt tari, splina e tumefiată în parte, de culoare închisă şi dură. În ţesutul pulmonar se găseşte în lobul inferior, de partea dreaptă, un focar de mărimea unei alune, hepatizat, în interiorul căruia găsim noduli mai mici, rotunzi, lardacei, care trec în ţesutul hepatizat. Ţesutul hepatizat conţine în vecinătatea vaselor, în septuri, în interiorul alveolelor, numeroase leucocite a căror nuclei sînt descompuşi, avînd un aspect caracteristic de ciorchine de struguri. Celule analoge umplu vasele dilatate, în vecinătatea cărora pătrunde o reţea palidă, formată din celule mari. Mai găsim aci leucocite degenerate, mase hialine şi bacili. Focarele lardacee sînt în mare parte alveole pline cu celule a căror pereţi sînt în descompunere, pe cînd în jurul lor alveolele au o tendinţă la proliferare epitelială. În interiorul acestor alveole s-ar forma ici şi colo adevărate celule gigante. Se poate deduce din aceste experienţe şi din altele analoge că *bacilii vii, ca şi bacilii morţi, au o predispoziţie specială la formarea de noduli în interiorul pulmonilor, ei avînd soarte diferite. Noi acordăm un mai mare interes formării celulelor gigante chiar în alveole, luînd naştere în mugurii alveolari.* Este evident că celulele gigante iau naştere aci în interiorul alveolelor şi tocmai în epiteliul alveolar, cum vom vedea mai tîrziu. Acestea pot fi comparate cu unele celule gigante tuberculoase intraalveolare.

Faptul că celulele gigante iau naştere din epitelii sau din mugurii alveolari, l-am reprezentat pe planşa II, figura 14.

Pulmonul este desigur un organ al cărui proces de regenerare este puţin cunoscut, în afară de cel de la animalele tinere; totuşi, după vindecarea procesului morvos se observă procese regeneratoare.

Se poate observa aci limpede că în micile focare necrotice sau atrofice, alveolele trimit muguri însoţiţi de vase de neoformaţiune.

Mugurii iau naştere din epitelii sub formă de mase plasmodice; chiar dacă nucleii se plasează în muguri la periferie, nu e o dovadă că ei aparţin unor celule izolate. E mai probabil ca situaţia să fie analogă cu a altor formaţiuni de muguri în care aceştia se transformă mai tîrziu în celule şi ţesuturi. Vom putea generaliza această părere, deoarece formarea mugurilor este destinată chiar unei astfel de diferenţieri.

Dacă autorii ne arată desene în care se văd limitele celulelor în interiorul celulelor gigante, aceasta nu dovedeşte cu nimic că e vorba aci de o fuziune a celulelor. E mult mai probabil că avem de-a face aci cu un început de diferenţiere a mugurilor celulei. Mai ales cînd e vorba de elemente de neoformaţie sau de regenerare a ţesuturilor, nu avem nici o dovadă pentru a admite o fuziune celulară, căci se poate urmări cu precizie formarea celulelor gigante prin mugurii celulei şi prin cariochineze provenind de la o singură celulă. Mai trebuie să remarcăm aci că mugurii, chiar supuşi unor observaţiuni mai precise, nu conţin în general corpi străini. Mugurii strangulaţi şi amputaţi reprezintă adevărate celule gigante. Aceste constatări ne demonstrează clar că celulele gigante provin din mugurii alveolari şi din alveolele epiteliale fără nici o tendinţă la fagocitoză, dar cu tendinţă la regenerare.

Am studiat de asemenea celulele gigante în mulţi noduli la cai morvoşi. Ele iau naştere mai ales în nodulii morvoşi miliari peribronşici.

Am descris aceşti noduli în lucrarea noastră asupra morvei căilor respiratorii (Zeitschr. f. Hygiene, t. 39, 1901), în modul următor: în cazurile acute de morvă, nodulii răspîndiţi în pulmoni sînt miliari, albicioşi, translucizi şi înconjuraţi de o zonă roşiatică. Ei (pl. IV, fig. 16) nu prezintă în general în dezvoltarea lor decît o proliferare interstiţială celulară şi un centru de o consistenţă moale. Un examen foarte îngrijit e necesar pentru a putea recunoaşte că avem de-a face aci cu noduli peribronhici. Se poate urmări formarea acestor noduli în bronhiile cele mai mici. Ei prezintă un epiteliu în proliferare, în care apar lungi elemente bazofile granuloase, probabil celule degenerate. Lumenul lor este dilatat. Găsim acolo fragmente de leucocite şi granulaţiuni, ici-colo bacili izolaţi şi hematii. Se mai pot recunoaşte în bronhiile cele mai mici şi în alveole, mase colorate cu hematoxilină, palide, şi în care găsim nuclei, astfel că putem crede că avem de a face cu celule gigante.

De altfel se mai pot recunoaşte aci adevărate celule gigante prevăzute cu nuclei situaţi la periferie.

În jurul bronhiilor găsim glande mucoase foarte mici formate dintr-un epiteliu umflat şi sticlos; ţesutul peribronhic este remarcabil de degenerat şi formează un ţesut embrionar granulos, alcătuit din celule rotunde, care se întind între alveolele vecine. Ţesutul este foarte redus şi tapisat cu un epiteliu umflat. Acesta conţine şi el mase omogene. În acest caz găsim de asemenea vase îngroşate, adesea înconjurate de mici hemoragii.

Aceste elemente formează cei mai mici noduli peribronhici. Cei mai mari noduli sînt mai vechi. Bronhiola centrală este foarte dilatată în aceste cazuri, plină cu fragmente de leucocite şi cu o substanţă granuloasă în care se găsesc bacili fragmentaţi. Bronhiile sînt în general ulcerate şi un dop al masei de detritus se întinde în jurul lor, formînd împreună centrul nodulului.

Apoi, către periferie, găsim de o parte un ţesut granulos, de cealaltă parte mase omogene în care masele neoplastice formează o reţea. De aci ies apoi ţesuturi neoplastice între alveole, bogate în celule care sînt foarte mici, rotunde, tapisate cu o pătură epitelială, dînd aspectul unui ţesut glandular în interiorul căruia găsim adevărate celule gigante. Alte alveole sînt mai puţin comprimate şi conţin mai ales mari elemente rotunde şi pline de granulaţiuni bazofile. În fine se găseşte încă un strat dintr-un ţesut granulos, prevăzut cu vase proliferate şi îngroşate, avînd pereţi omogeni şi umflaţi, şi hemoragii.

Caracterul bronhial al acestor noduli nucleari e foarte interesant, căci arată că cei mai mulţi noduli ai morvei nu mai sînt de origine hematogenă ci probabil de origine bronhială. În planşa II, figura 17, se vede această origine la o mărire foarte mare.

Putem recunoaşte acolo degenerescenţa celulelor epiteliale (*E, E'*), invazia nucleilor în ciorchine de struguri, compoziţia mugurilor morvei şi pătrunderea lor în ţesutul peribronhial. Alveolele din vecinătate sînt ocupate de un epiteliu (*a*) cu mitoze şi celule gigante (*b*). Celulele gigante sînt o regulă; în acest caz ele sînt expresia tendinţei regeneratoare a epiteliului alveolar.

Am reuşit de asemenea, experimental, să constat în morvă formarea de muguri ai alveolelor sub formă de celule gigante destinate să înlocuiască ţesutul distrus. În ce priveşte forma şi originea celulelor gigante, ele îşi datorează formarea unei proliferări a ţesutului alveolar.

Mai întîi, e evident că epiteliul alveolar se umflă, se separă de membrana bazală, prezintă tendinţe la cariochineză, se divide şi umple alveolele; ţesutul vecin prezintă celule fixe, celule fibroblastice. În această regiune nu se găsesc leucocite care ar fi uşor de recunoscut, căci ele suferă în morvă modificări considerabile. Nu găsim, cel puţin în această regiune de proliferare epitelială şi nici în aceea a alveolelor, nici o urmă de leucocite. Dar în unele alveole apar în afara epiteliului proliferat celule gigante înconjurate de epitelii care se găsesc în diviziune indirectă.

Celulele gigante sînt rotunde, fără prelungiri pronunţate, prevăzute cu o protoplasmă puţin colorată. Nucleii sînt situaţi la periferie şi radiaţi. Ei sînt mai închişi la culoare, mai subţiri decît acei ai epiteliilor alveolare, centrul lor este ocupat de resturi de nuclei şi nu sînt în stare să mă pronunţ asupra categoriei acestor nuclei şi să spun dacă sînt nuclei mari, foarte închişi la culoare, probabil în degenerescenţă filamentoasă, sau poate nuclei ai epiteliilor, care au degenerat în centrul celulei gigante, ca la celulele gigante ale tuberculozei. Posibilitatea ca ei să poată fi resturi de leucocite, imigrate în celulele gigante, nu este exclusă, dar nu avem despre aceasta nici o dovadă.

E evident că aceste celule gigante nu derivă din leucocite şi e deci interesant de constatat în ce fel epiteliul în proliferare se transformă pentru a da naştere celulelor gigante şi se aşază la periferie. Ne credem autorizaţi în genere să presupunem că avem de-a face cu un proces analog celui descris mai sus la formarea de muguri, cu deosebirea că la aceştia e vorba de o proliferare ectogenă, pe cînd aci avem de-a face cu o proliferare endogenă.

Cum se vede în planşele noastre, nu se poate vorbi de o fuziune a celulelor, ci dimpotrivă, distribuţia particulară a nucleilor ne autoriză să credem într-o *tendinţă de diferenţiere ulterioară a celulelor în alveolele neoplastice.*

Cred deci că constatările făcute în morvă sînt chemate să justifice convingerea noastră că avem de-a face, în celulele gigante din această afecţiune, cu o varietate de formaţiuni de muguri.

IV

CELULELE GIGANTE ÎN LEPRĂ

În lepră, ca în cea mai mare parte din leziunile cronice produse prin bacterii şi prin paraziţii ţesuturilor, se pot observa celule gigante; e deci interesant de a şti cum se comportă bacilii leprei aşa de asemănători cu bacilii tuberculozei.

Mai mulţi autori contestă existenţa adevăratelor celule gigante leproase. Celulele gigante polinucleare în lepră sînt destul de rare, dar de obicei clar distincte de celulele din tuberculoză. Aceasta se explică prin acţiunea diferită pe care ele o exercită asupra ţesuturilor. Bacilul tuberculozei provoacă o mortificare grabnică a ţesuturilor; masele moarte dau naştere la tuberculi. Apoi trebuie să luăm în seamă iritaţia mult mai mare pe care o produc asupra ţesuturilor. În lepră dimpotrivă, am observat o adevărată simbioză a bacililor şi celulelor; bacilii sînt atît de mici şi de puţin iritanţi că nu produc decît o mărire succesivă a celulelor ţesuturilor conjunctive şi vasculare, fără a produce mase mai mari de ţesuturi modificate, care, văzute la microscop, ne dau impresia unei *necroze* sau a unei necrobioze şi care contribuie la formarea de celule gigante. Dar e totuşi sigur că în lepră, putem găsi celule gigante ca şi ţesuturi necrotice care sînt în relaţie intimă cu procesele leproase.

În 1882 noi am descris împreună cu Cornil celule gigante în lepră; ele s-au format în celulele ţesutului conjunctiv ca şi endoteliile, după o înmulţire difuză a bacililor în interiorul celulelor. Virchow descrisese deja, în studiul său asupra tumorilor lucruri analoge, dar nu a făcut o distincţie precisă între masele bacilare şi celule, astfel că prezența celulelor gigante rămîne îndoielnică. Dar noi am făcut apoi o distincție precisă între masele bacilare și invaziunile bacilare în celule și am observat cum celulele se măresc și cum nucleii se înmulțesc. Într-adevăr, eu n-am precizat modul de formare al nucleilor, pentru că n-am observat decît rareori figuri cariochinetice. Am accentuat mai ales că celulele gigante astfel produse nu posedă de obicei decît un mic număr de nuclei. Mărimea acestor celule gigante este adesea aceea a celulelor din tuberculoză.

În afară de această formă de celule gigante, în lepră am observat și altele. Mai întîi autorii descriu în lepră celule gigante care seamănă perfect cu celulele gigante din tuberculoză. Ramony Cajal descrie formațiuni asemănătoare într-un leprom al feței, în care nu s-au găsit, în realitate, nici tuberculi, nici necroză, pe cînd Rickli descrie în ficat celule gigante care aparțineau de asemeni unor focare tuberculoase, astfel că e foarte probabil că în acest caz era vorba de o combinație a tuberculozei cu lepra. Ar fi important, cum am arătat într-o lucrare asupra leprei, de a căuta dacă și în alte organe era vorba de asemeni de tuberculoză și ar fi de asemeni interesant de a stabili natura acestor celule.

Cercetările noastre în această direcție sînt destul de interesante (Babeș și Moschuna). Am găsit, în afară de focarele tuberculoase, infiltrațiuni leproase și am putut rareori observa bacili ai leprei care au pătruns chiar în focare.

Cîteva celule gigante conțin bacili avînd caracterele bacililor leprei, deși e probabil că aceste celule gigante își datoresc originea unei iritații de natură tuberculoasă. Aceste celule gigante au cel puțin habitusul celulei gigante a tuberculozei. Dar nu vrem să susținem prin aceasta că nu există celule gigante ale leprei, care ar fi constituite după tipul celulei lui Langhans. În această privință, există noi observațiuni ale lui Schäffer și Klingmüller, care combat afirmațiile lui Hansen și Looft. Acești autori pretind că peste tot unde se găsesc celulele gigante Langhans, n-ar fi vorba de lepră, ci de tuberculoză. Schäffer a găsit de trei ori în nodulii pielii, adică în acei avînd tendință la degenerescență, celulele gigante ale lui Langhans în țesutul conjunctiv al noilor formațiuni care conțineau bacili, pe cînd însăși celulele gigante nu conțineau decît rareori bacili. În aceste cazuri, nu există nici necroză, nici structură a tuberculului. Într-un alt caz, am găsit în celulele gigante numeroși bacili ai leprei; bacilii se găsesc mai ales în afara celulei. Schäffer constată în majoritatea cazurilor sale celule gigante Langhans, dar nu găsește în general necroză; acest autor menționează totuși mase necrotice în ganglionii limfatici; el desenează în același timp modificările splinei în lepră, care corespund tuberculilor, prezentînd o cazeificare centrală și corespunzînd celulelor gigante ale lui Langhans. Tot astfel, Arning descrie la leproși vegetații polipoase ale peritoneului avînd în interior mase necrotice. Schäffer e dispus să considere toate aceste formațiuni ca tuberculi. Acest autor nu merge totuși așa departe ca Hansen care aproape nu vrea să admită necrozele produse de bacilul leprei. Putem neglija această părere, mai ales pentru că ea nu e bazată decît pe faptul că autorul nu a văzut niciodată astfel de necroze; pe cînd cei mai mulți experimentatori au văzut aceste necroze în locuri unde o confuzie cu tuberculoza trebuia să fie *a priori* exclusă (în nervi, mamelă, testicule, bulbul ocular etc.).

Dar dacă necroze asemănătoare există, atunci dezvoltarea celulelor gigante în lepră e justificată prin aceasta, mai ales cînd necroza lucrează pornind de la un corp străin. De altfel, masele bacilare însăși fac funcțiune de corpi străini; ele pot deci să fie considerate ca dînd naștere la celule gigante; într-adevăr, ele nu produc decît o ușoară iritație și nu au, ca alți bacili, o acțiune rapidă, care nu permite nașterea unor astfel de elemente.

Bazîndu-mă pe observațiile mele, am putut distinge în lepră categoriile următoare de celule gigante:

1. Celulele gigante leproase de origine endotelială sau fibroblastică. În celulele corespunzătoare pătrund bacilii leprei, care formează un fel de simbioză și se constituie în colonii, iar în același timp favorizează producerea de nuclei și de protoplasmă, dar fără să determine un mare număr de nuclei. În unele locuri, mai ales în ganglionii limfatici, aceste formațiuni ating dimensiuni considerabile, înmulțirea bacililor în sinus este foarte activă, pe cînd centrii limfatici sînt de obicei lipsiți de bacili. Găsim apoi mari celule gigante rotunde, prevăzute cu un grup central de nuclei și înconjurate de vacuole care conțin în interiorul lor, în parte, colonii de bacili.

Ganglionii fuziformi limfatici nu prezintă nici un fel de cazeificare sau de adevărată necroză; mai tîrziu ei prezintă o colorație caracteristică analogă cu capsula suprarenală; ei pot fi infestați de bacili și să se calcifice. Se întîlnesc rareori astfel de celule gigante în splină și în măduva osoasă; în ultimul organ se găsesc mieloplaxe ca și alte elemente mari avînd nuclei periferici, conținînd hematii gălbui sau un conținut de mase hialine și o mai mare cantitate de bacili.

2. Pentru moment, putem considera ca *pseudocelule gigante* celulele gigante ale leprei care sînt sudate prin substanţă interstiţială şi formează mase mai mari bacilare conţinînd mai mulţi nuclei.

3. Celule gigante leproase sub formă de mase alungite sau rotunde, situate în cavităţi şi care se comportă într-un fel analog mieloplaxelor, avînd o mulţime de nuclei, prezentînd vacuole cu colonii de bacili, derivînd, în parte cel puţin, din mugurii vasculari.

4. Celulele gigante cu corpi străini. Nu le găsim decît rareori în jurul coloniilor libere de bacili (*Histologia leprei*); aceste celule par să derive din mugurii vasculari. Aceştia înconjură adesea coloniile leproase sub formă de semilune; ei conţin mai mulţi nuclei difuzi sau nuclei centrali şi puţini bacili sau mici colonii. În alte cazuri, aceşti muguri vasculari giganţi iau naştere în jurul adevăratelor celule leproase, evident ca un proces regenerator, care poate servi şi la încapsularea şi la transportul materialului străin.

5. Celule gigante de natură epitelială, mai ales în glandele mucoase care adesea se găsesc în proliferare în lepră. Nu e rar să observăm cavităţile glandulare ocupate de mari mase protoplasmice, cu grămezi de nuclei centrali. În alte părţi, epiteliile sînt, pentru a spune astfel, confluate, sau mai bine zis, masele protoplasmice de natură epitelială s-au format avînd nuclei situaţi la distanţe regulate şi se prelungesc sub formă de muguri sau de ramificaţiuni de mase protoplasmice.

Cum ele sînt neoformaţiuni, nu e probabil că e vorba aci de o contopire de celule şi e mai plauzibil că avem de-a face cu o formaţie de muguri şi cu vegetaţiuni, cum se poate vedea clar în planşele lucrării mele, *Histologia leprei*. E vorba aci foarte probabil de o vegetaţie burjonantă, formată dintr-un material celular nediferenţiat.

În acest sens, o astfel de formaţie trebuie să fie considerată ca o adevărată celulă gigantă. Ea nu conţine, ca şi vegetaţiile proaspete, decît un număr mic de bacili.

6. Într-adevăr, fuziunea sau mai bine-zis sudura celulelor glandulare prin învelişul bacililor este posibilă de exemplu în testicule; este cazul pseudocelulelor gigante sau *celulelor gigante prin coaglutinare*.

7. În fine, n-am nici un motiv să exclud posibilitatea că în lepră, de asemeni, s-ar forma *celule gigante de tip Langhans*. Într-adevăr, aceste celule sînt rare şi ele trebuie să fie examinate cu multă atenţie ca să putem elimina complet originea tuberculoasă. Dar puterea de a produce astfel de iritaţii celulare nu e specială tuberculozei. Lepra

poate să provoace alterațiuni analoge tuberculozei, ca și celula Langhans. De altă parte infecțiunile mixte, cu tuberculoză, sînt foarte frecvente. Se poate chiar întîmpla ca tuberculoza să atace o regiune leproasă și invers, astfel că se pot găsi bacili leproși într-o regiune tuberculoasă și în celulele lor gigante se pot găsi bacili ai leprei, fie că aceste celule sînt, fie că nu, de natură leproasă.

Nu putem totuși nega existența în lepră a acestor celule care prezintă focare necrotice analoge cu tuberculii, față de observațiile făcute de autori foarte conștiincioși. Trebuie să ținem totdeauna seamă de faptul că lepra are o evoluție foarte diferită și e posibil ca o rapidă înmulțire de bacili să producă o cantitate mai considerabilă de toxină sau că o mai mică rezistență a organismului să dea loc excepțional la leziuni analoge cu tuberculii.

V

CELULELE GIGANTE ÎN TUMORI

1. GENERALITĂȚI

Desigur că între geneza celulelor gigante în măduva oaselor, în tumorile inflamatorii specifice sau în jurul corpilor străini și între aceea a celulelor gigante ale adevăratelor tumori, nu există o deosebire esențială. În toate aceste cazuri se găsesc diferite forme de celule gigante. În unele tumori, formarea celulelor gigante e foarte evidentă. Nu numai că apar în mare număr, dar sînt foarte voluminoase și foarte variate. Pe cînd cîțiva autori admit diverse geneze pentru aceste formațiuni, alții vor să atribuie formarea lor unei iritații produse de un corp străin; alții sînt dispuși să le considere ca formațiuni angioplastice și alții, în fine, ca fagocite. În general, se face o separare între celulele gigante Langhans cu nuclei periferici și celulele gigante ale măduvei oaselor (tipul mieloplaxelor). Hansemann și Borst găsesc în tumori trei feluri de celule gigante:

1) Celulele gigante ale parenchimelor, care, în diferite tumori, iau naștere din elementele tumorilor prin creștere și prin cariochineză; acestea se găsesc adesea în endotelii și sînt analoge celorlalte elemente ale tumorilor. Diferiți autori descriu acolo o diviziune nucleară directă și ici-colo una indirectă și astfel s-ar forma nuclei mai bogați în cromatină (Trambusti). Tot astfel, Ströbe, Goldmann, Manasse, descriu mitoze în celulele gigante, dar toți afirmă că ele sînt rare; Borst nu le-a putut observa niciodată. De asemenea, nu

s-a putut dovedi precis formarea lor prin confluenţă; ultimele forme s-ar găsi mai ales în ţesuturile degenerate, în care nucleii, ca şi protoplasma, sînt în descompunere (Manz).

2) Hansemann admite celule gigante datorite corpilor străini, după tipul Langhans şi consideră tipice acelea ale tuberculozei şi ale sifilisului; din această categorie fac parte fără îndoială şi celulele gigante care nu pot fi considerate ca simple celule gigante pentru corpi străini. De pildă, acelea în care se produce o necroză centrală a protoplasmei celulare prin cauze toxice, nutritive şi mecanice (Becher); se mai admite că tipul Langhans ar lua naştere din tipul mieloplaxe. În orice caz, asemenea formaţiuni iau naştere în urma unei transformări a capilarelor, cum admit Borst, Lubarsch, Ströbe.

Borst crede de altfel că aceste forme se găsesc mai des în tuberculoză decît în tumori.

3) Celulele gigante ale sarcoamelor osoase, cu nuclei distribuiţi uniform, cu periferia protoplasmică subţire, de tipul mieloplaxelor, dar lipsite de nuclei fuzionaţi, pe cînd celulele gigante ale măduvei oaselor sînt ele însele lobate şi nu posedă nuclei separaţi. Faţă de aceste afirmaţii ale majorităţii autorilor, sîntem siliţi să admitem o altă părere.

În majoritatea cazurilor, în sarcoame, după convingerea noastră, formarea celulelor gigante se explică printr-un proces vascular şi prin mugurii vasculari. Denumirea de celule gigante prin corpi străini nu exclude această geneză şi nici denumirea de celule gigante ale parenchimului, căci în sarcoame parenchimul însuşi ia naştere din vase şi din părţile vasculare. Celulele gigante ale osteosarcoamelor însăşi nu pot fi diferenţiate de celelalte, deoarece producţia celulelor gigante în sarcomul osului este în legătură intimă cu vasele. Mai ales celulele gigante care în clasificarea lui Hansemann nu figurează, mai ales tipurile *sincitium (Plazentarriesenzellen)* sînt acelea care ne interesează şi care sînt de asemenea în legătură cu vasele şi spaţiile. În aceste cazuri, stimulul pentru formarea celulelor gigante îl constituie înmugurirea vasculară şi proliferarea vasculară; celulele gigante se dezvoltă mai uşor în tumori, pentru că aci părţile vasculare şi mugurii vasculari sînt adesea în contact cu corpii străini, mai ales cu materialul mort sau cu produsele rezistente corpusculare. Celulele gigante ale epiteliilor în cancer, în special acelea de origine epitelială, trebuie să fie deosebite de toate celelalte, căci aci, în realitate, găsim o proliferare celulară independentă, în legătură cu degenerescența epiteliilor.

Vom vedea că și aci, în afară de producerea celulelor gigante ale epiteliilor, se găsește și o producere de celule gigante din partea țesutului conjunctiv și a vaselor.

În acest grup de celule gigante epiteliale s-ar putea încadra și celulele gigante care iau naștere din țesutul muscular și din nevroglie; în fine, se întîmplă că celulele gigante iau naștere în tumori, independent de fibrele țesutului conjunctiv și de alte părți diferențiate ale acestui țesut, și fără concursul activ al vaselor.

Și într-o altă problemă nu sîntem complet de acord cu autorii: am găsit că în celulele gigante ale tumorilor, *ca și în celulele țesutului conjunctiv, ca și în cele ale epiteliilor, diviziunea indirectă a nucleilor nu este o excepție, cum cred autorii, ci dimpotrivă, regula.* În realitate, figurile diviziunii celulare sînt aci foarte diferite și foarte neregulate, cum o afirmă de altfel și autorii și aș putea să adaug că putem ușor să nu le vedem; de aceea nu s-a dat acestei forme de diviziune celulară, în tumori, importanța necesară.

Mai intervine o altă cauză, și anume, metoda folosită, căci toți autorii știu că adesea nu se vede cariochineză în preparatele vechi și puțin colorate, mai ales acolo unde sînt însoțite de alți nuclei mai mari; adesea sîntem izbiți constatînd cîte mitoze se observă la microscop cînd examinăm cu o imersie puternică, pe cînd cu o mărire mai slabă abia se văd.

Colorarea joacă și ea un rol important în această problemă; folosind safranină apoasă nu se văd decît figurile cromatice colorate în roșu. Prin colorații asemănătoare, ca și prin duble colorații, se recunosc și figuri de diviziune care nu apar prin celelalte metode.

De altfel, preparatele recente și bine fixate arată și cu hematoxilină-eozină diviziunea nucleilor foarte precisă și în care figura acromatică e bine pusă în evidență. Cu metoda Heidenhain n-am reușit decît rareori să observ cromatozomii în tumori.

Mi se pare foarte important să insist asupra diverselor granulații și vacuole care se găsesc în celulele gigante; autorii au studiat puțin aceste formațiuni, deși ele constituie caracterul cel mai important al celulei.

Mă mai deosebesc de ceilalți autori printr-o altă chestiune, relativ la celulele gigante ale tumorilor: în realitate, s-au descris celule gigante în diferite tumori, dar mai ales ca formațiuni accidentale, pe cînd, după observațiile mele, *ele sînt foarte frecvente în sarcoame,* *constituind nu numai în tumorile oaselor, o parte esenţială a tumorilor.*

Grupurile de *sarcoame angioplastice* şi de mixosarcoame, ca şi tumorile maligne ale placentei, care de obicei n-au nimic de-a face cu oasele, sînt tumori formate mai ales din celule gigante, nefiind dovedit faptul că au ca origine un corp străin.

Dar cu o singură expresie sau cu o singură explicaţie, nu se poate lămuri problema celulelor gigante, căci, deşi corpii străini şi mai ales obstacolul care se opune regenerării înmuguririi ţesuturilor joacă un rol important în producerea celulelor gigante, prin aceasta, explicaţia formării lor nu e încă epuizată.

Înainte de a descrie şi studia formele izolate ale celulelor gigante ale tumorilor, ne vom ocupa de problema diviziunii indirecte a lui Arnold, forma cea mai frecventă a diviziunii pentru celulele gigante.

Acest distins savant presupune, cum se ştie, segmentări directe şi indirecte (mitotice), ca şi *fragmentări* directe şi indirecte. Diviziunile nucleare directe se caracterizează prin persistenţa substanţei nucleare cromatice, pe cînd segmentarea indirectă (sau cariochineza) şi fragmentarea indirectă se caracterizează printr-o modificare în substanţa rezultată în cursul diviziunii. Dacă e vorba de ultima formă, substanţa cromatică a nucleilor se condensează la periferie, apoi aceeaşi substanţă se retrage din diversele părţi, pentru a forma figuri în formă de inele sau de reţele; urmează strangularea, astfel că părţile strangulate se găsesc în relaţie un oarecare timp cu figurile nucleare. Arnold este desigur primul care a observat figuri de diviziune directă a nucleilor în celulele tumorilor. Martin, ca şi Cornil, au confirmat aceste constatări, ultimul aprobă chiar simpla diviziune a celulelor migratorii în tumori.

Clogoma nu găseşte în sarcoamele formate din celule mari decît o diviziune indirectă, dar sînt şi foarte numeroase excepţii şi el crede că poate reduce indicaţiile lui Arnold la produse artificiale. Tot astfel, Siegenbeck admite încă diviziunea celulară atipică sub formă de segmente conice, ale căror părţi convexe sînt situate unele în faţa altora şi care ar da naştere la celule gigante. Granulaţiile fine ale protoplasmei admise de Arnold în diviziunile indirecte nu au fost observate de Siegenbeck.

Pfitzner nu admite altă diviziune celulară decît cea cariochinetică, pe care am putea-o considera ca o fragmentare indirectă, dar formele de fragmentare în tumori sînt mai bogate în cromatină decît în ţesuturile normale. Klebs, după ce s-a ocupat de anomaliile în diviziunea nucleară, a tumorilor, recunoaşte de asemeni forme abortive, ca și diviziune incompletă, dar nu se pronunță asupra faptului de a ști dacă în aceasta din urmă s-ar produce o diviziune indirectă în sensul lui Arnold. În orice caz, Klebs nu pretinde să rezolve următoarea problemă: putem găsi, în afară de cariomitoză, alte forme de diviziune a nucleilor? În orice caz se găsesc forme care puteau fi considerate, după situația lor, ca fenomene progresive.

Arnold admite în celulele gigante, mai ales în sarcoame, fragmentarea indirectă ca forma obișnuită a diviziunii nucleilor. Aci ar fi vorba la început de înmulțirea filamentelor cromatice, care produc ghemuri, strome și rețele, formînd mai tîrziu noduri, pe cînd periferia nucleilor ia o culoare mai închisă; apoi apare o diviziune în lobi a nucleilor și o colorație mai închisă a periferiei lor. Substanța cromatică se retrage ulterior spre diferite puncte, rezultînd diferite formațiuni de aparență nucleară, cu o substanță intermediară palidă. Această substanță intermediară dispare progresiv, începînd strangularea protoplasmei; subzistă încă legături filiforme între nuclei. Arnold constată același tip la celulele polinucleare ale sarcomului și carcinomului.

De altfel, Arnold admite, în afara acestei diviziuni celulare, alte formațiuni și chiar confluența celulelor.

Această descriere a lui Arnold, în ce privește mai ales fragmentarea indirectă, a fost combătută de Cornil în lucrarea sa asupra celulelor gigante ale măduvei oaselor, în care insistă pe bună dreptate asupra faptului că toate constatările lui Arnold nu demonstrează că ar fi vorba de o diviziune directă a nucleilor sau de o fragmentare indirectă; pentru a exclude în aceste cazuri cariochinezele, ar trebui să fim în stare să urmărim diviziunea sub ochii noștri. Schițele lui Arnold ar corespunde deci stadiilor de repaus ale nucleilor și nu stadiilor de diviziune.

Arnold răspunde, argumentînd că figurile desenate de Cornil diferă de adevăratele mitoze în ce privește forma și seria modificărilor și că observarea unor nuclei în inele sau în rețea, cu strangulări, exclude ideea unei stări de repaus. Proveniența și geneza acestor forme ar fi enigmatice.

Noi acceptăm totuși felul de a vedea al lui Cornil, bazați pe motivele următoare, pe care le vom dezvolta și mai departe.

Cercetările mele în ce privește aceste formațiuni mi-au arătat totdeauna, dimpotrivă, filamentele cromatice, cu razele acromatice și centrozomi, și chiar mitoze gigante în aparență neregulate și hipercromatice aglomerate, dar destul de caracteristice. Uneori se putea constata o oarecare regularitate a figurilor asemănătoare cu acelea descrise de Krompecher. Dar, de obicei, raporturile erau mult mai complicate şi de loc comparabile cu formele de cristale.

Afirmaţia lui Arnold se sprijină pe baze foarte slabe, considerînd că toate figurile şi nucleii pe care i-am văzut în celulele gigante ale sarcoamelor şi ale măduvei oaselor, erau văzute în stadiul de adevărată mitoză sau în stadiile precursoare sau continuatoare ale mitozei.

Prin urmare, Arnold pare să considere, cel puţin în parte, stadii preparatoare, neregulate, ca fragmentări indirecte şi cred că putem considera ca atare cel puţin toate desenele făcute de el şi de Ströbe; de asemenea, trebuie să mă feresc de părerea care susţine că pot fi considerate ca excepţionale figurile care se pot interpreta în acest fel. Mi se pare mult mai just să admitem că nucleii giganţi, bogaţi în cromatină, prin formarea de anse şi corpusculi neregulaţi, prepară mitoze complicate, dar în care nu lipseşte numărul corespunzător de centrozomi şi de raze; totuşi, această fază trece repede şi face loc unui oarecare număr de nuclei, adesea lobaţi şi care păstrează legături între ei, foarte bogaţi în cromatină, mai prezentînd adesea resturi de mitoze. Semnificaţia figurii cromatice poate fi interpretată greşit, cu atît mai uşor cu cît în aceste mitoze există fragmente foarte scurte de filamente sau fragmente în diviziune longitudinală, care amintesc diplococii şi formează lanţuri semănînd cu streptococii, dînd ghemuri între care este situat un număr de formaţiuni incomplete, abortive, care acoperă adesea figurile acromatice.

Am demonstrat totuşi în planşele mele că acestea nu lipsesc nici în cazurile cele mai complicate. Ar fi ciudat ca asemenea formaţiuni confuze să poată produce nuclei completi şi de aceeaşi mărime. Se poate admite că tocmai aci se produc nuclei lobaţi şi în formă de coşuri, modificări numite de Arnold, *fragmentare indirectă.*

Cu siguranţă că există şi *fonte nucleare, mai ales sub formă degenerativă,* şi am văzut rareori diviziuni celulare neregulate în care filamentele nucleare nu se constituie în figuri mitotice, ci păstrează aproape dispoziţia substanţei cromatice a nucleilor.

În orice caz, trebuie să recunoaştem şi aci dispoziţia în diplococi a fragmentelor şi nu e exclus ca aceştia să formeze mai tîrziu o figură cromatică.

Vom reproduce constatările făcute într-un *osteosarcom cu mari celule gigante,* care prezintă o asemenea diversitate a nucleilor şi a felului lor de diviziune încît ar fi greu de admis un singur fel de diviziune. Am tratat o porţiune moale, roşiatică, a marii tumori, prin metoda lui Heidenhain şi am reprodus pe planşa III, figura 53, un ţesut în parte fibroblastic (*f*), cu mari celule gigante, nuclei şi diviziuni nucleare speciale. Marea celulă gigantă G, cu numeroase prelungiri omogene, conţine vacuole şi nuclei ; marile vacuole rotunde sau turtite conţin filamente şi reţele speciale, de o coloraţie închisă ; unele din aceste filamente sînt subţiate la extremitate şi conţin în interior corpi de culoare mai închisă, semănînd prin aceasta cu unele bacterii (*b*). Alte vacuole sînt goale, pe cînd altele conţin corpi speciali, clari, cu centrul mai închis.... Alte vacuole sînt evident resturi care provin din dispariţia nucleilor, de pildă în *a*, unde se vede tocmai cum mai mulţi nuclei se umflă şi formează spaţii mari goale, pe cînd la periferie mai există resturi ale substanţei nucleare. De asemenea, *b* şi *v* sînt vacuole produse în acest mod ; în *v* se pot recunoaşte numai mici resturi nucleare.

În afară de aceşti nuclei distruşi, celula conţine şi nuclei nealteraţi, în repaus, bine coloraţi (*n*), dar în care se văd clar figuri speciale semănînd cu ochi de păsări. Acestea provin dintr-o transformare specială a părţilor cromatice ale nucleului, întrucît nimic nu demonstrează originea lor parazitară. Alături de ele se mai găsesc în celulă nuclei mai mici şi palizi (n^1), ca şi figuri de diviziune nucleară. Celula *K* are ceva special, cu o figură tipică de astru, care arată cum se pot găsi în celulele gigante alte celule în mitoză foarte activă. Dimpotrivă, figura cromatică neregulată K^1 nu prezintă nici o delimitare celulară şi poate fi considerată ca un proces de diviziune atipică a însăşi celulei gigante.

Vedem astfel într-o singură celulă gigantă diferite forme de nuclei şi de celule, care se distrug în parte, dar care se multiplică pe de altă parte în moduri atît de diferite, încît trebuie să ne întrebăm dacă şi în ce măsură înmulţirea acestor elemente contribuie la proliferarea celulelor gigante. În afară de această celulă gigantă, se mai găsesc aci mari elemente cu nuclei giganţi care formează un grup strîns şi care ar putea fi consideraţi de Arnold ca ducînd la fragmentare indirectă. Tot astfel, vedem în Z^I, într-o celulă mare, o formă nucleară ramificată, specială, care ar corespunde de asemenea unei fragmentări indirecte, ca şi celula Z^{II}, în care se găsesc 4 nuclei semilunari, aranjaţi ca nişte scuame. Dar aceste din urmă constatări nu mi se par demonstrative, deoarece în aceste preparate figurile acromatice nu apar de loc şi prin urmare e mai raţional să admitem că e vorba într-adevăr de o diviziune specială, neregulată şi incompletă, dar în care nu e dovedit că ar fi vorba de un proces foarte diferit de segmentare indirectă (cariochineză). În acest preparat găsim încă o cantitate de formaţiuni problematice, adică filamente particulare în vacuole conţinînd corpi hialini, care denotă probabil unele procese de coagulare, apoi tumefacţii speciale ale fibroblaştilor f[I] cu granulaţii hialine în protoplasmă.

E un bun exemplu pentru diversitatea elementelor care se găsesc în sarcoamele cu celule gigante şi care îşi aşteaptă explicaţia. Ar fi prematur să ne pronunţăm de pe acum asupra semnificaţiei lor, dar ceea ce e sigur, este că celulele gigante înşile sînt sediul diferitelor alteraţii nucleare tipice şi atipice, regresive şi progresive, care evoluează adesea concomitent.

2. CELULELE GIGANTE ÎN SARCOAMELE ANGIOBLASTICE

Primii experimentatori care se ocupaseră de celulele gigante, J. Müller, Rokitansky, C. Robin, constataseră că aceste celule gigante, care se găsesc în măduva oaselor, se găsesc şi în numeroase tumori. Aceste celule au fost găsite pentru prima dată în tumori de J. Müller, înainte de publicaţiile lui Robin; Lebert, în *Fiziologia patologică* (1845), consideră aceste forme celulare ca aparţinînd tumorilor fibroblastice. Dar atunci cînd Robin a putut să observe aceleaşi celule în măduva normală a oaselor, părerile lui Lebert nu mai puteau fi susţinute şi Nélaton dădu, în teza sa, o bună descriere a celulelor gigante ale tumorilor. Acelaşi autor susţine că ele pot fi găsite în oase şi că ar fi de o natură relativ bună. E vorba totdeauna de tumori roşii-brune, adică de formaţiuni bogate în vase.

Cercetările lui Virchow au adus mai multă lumină în această chestiune şi au arătat că se pot găsi celule gigante în diverse tumori şi mai ales în sarcoame.

E ciudat că experimentatorii au căutat în ultimul timp să precizeze structura fină a acestor elemente, fără să se ocupe mai de aproape de geneza lor, problemă la care se opreau mai ales vechii experimentatori. J. Müller care ne vorbeşte deja de „celulele mame", stabileşte o relaţie între această expresie şi concepţia unei dezvoltări ulterioare a ţesuturilor şi Arnold este acela care a descris formarea mugurilor şi punţilor de vase noi, formaţiuni care au dat naştere la experienţe mai precise asupra conexiunii unuia sau mai multor muguri vasculari cu celulele gigante; Rouget descrie asemenea cordoane protoplasmatice, „cordoane angioplastice", care conduc la formarea de tumori ale vaselor în urma unei degenerescențe a protoplasmei. Wegener, care este un adept al teoriei *osteoclastelor* a lui Kölliker, descrie tocmai prelungirile celulare ale celulelor gigante care pătrund parțial în mugurii vasculari și în vasele recent formate. Cînd resorbția oaselor e terminată, osteoclastele s-ar transforma în vase. Aceste indicații se refereau la măduva oaselor, totuși în curînd ele au fost constatate și pentru celulele gigante ale tuberculozei și sarcomului.

Deși Langhans lasă să se întrevadă această părere, lui Brodowsky îi revine meritul de a fi precizat relația dintre celulele gigante și vase, atît în tuberculoză cît și în celelalte noi formațiuni și de a o fi stabilit în mod mai precis. După acest autor, celula gigantă se dezvoltă de obicei ca un mugure vascular și el a reușit să injecteze vasele corespunzătoare pînă la celula gigantă. El dă acestor formațiuni numele de *angioblaste*, explicînd vacuolele din celulele gigante și conținutul format din eritrocite al cîtorva celule gigante, prin conexiunea acestora cu vasele, ca și prin tendința la formarea de lumene vasculare.

În ce privește interpretarea celulei gigante, părerea lui Ranvier (1874) asupra celulelor vasoformative constituie un progres. Lebouq explică masele protoplasmatice multicelulare și bogate în prelungiri, care se canalizează prin vacuolizări și formează în interiorul lor eritrocite, ca o regulă generală în dezvoltarea sistemelor vasculare. Astfel se dezvoltă primele vase ale embrionului în blastoderm și, mai tîrziu, chiar vasele iau naștere în același fel în embrion. Mieloplaxele măduvei oaselor sînt celule asemănătoare vasoformative, care sînt de fapt în conexiune cu vasele. Cînd, în urma unui obstacol oarecare, nu se pot dezvolta pînă la formarea de vase, ca în măduva oaselor, ele sînt comprimate în cazul acesta către oase. Celulele gigante au o interpretare analogă în tumori. Deși Lebouq observă că nu a reușit să găsească relația celulelor tumorilor cu vasele, Fischer, Brodowsky și Steuderer reușiră s-o stabilească deja în 1874. Steuderer nu se pronunță atît de categoric ca Brodowsky, căci el nu socotea că nucleii celulelor gigante seamănă cu aceia ai epiteliilor și că prelungirile protoplasmice ale acestora au la periferie nuclei ovalari care ne dau impresia unei invazii de capilare. El susține, ca și Schüppel, că celulele gigante se formează din capilare deja complet dezvoltate, dar din capilare modificate.

În 1877 am examinat sarcoamele în ce privește raportul lor cu vasele și am ajuns la următoarele rezultate: cu ajutorul unor metode delicate de examen al sarcoamelor mai ales moi și tinere, în deosebi mixosarcoame, am găsit în preparatele proaspete insule speciale în număr mare (*v*), solide, ramificate, cu prelungiri în fascicule (ca sălciile, iarna), în care se găsesc vacuole ce se reunesc pentru a da naştere la vacuole mai mari (pl. III, fig. 19). În acestea se găsesc de asemenea multe eritrocite. De la aceşti muguri pleacă, de obicei, două şiruri paralele de celule fuziforme (*s*), ce lasă între ele un canal, în timp ce mugurele, care este solid şi lipsit de vacuole care să conţină eritrocite, pătrunde în canal. Dar celulele fuziforme sînt deja preformate pe o mare distanţă a canalelor ramificate.

Se admite acum deseori că celulele fuziforme care delimitează canalele în partea lor îndreptată spre lumen, sînt confluente (*ca*), plate, gălbui ; ele au devenit lucioase şi în vacuole se găsesc formaţiuni gălbui care pot fi luate drept eritrocite. Alte insule au fuzionat sub formă de celule mari cu prelungiri (*i*) ; în mijlocul lor, ţesutul a devenit galben, lucios şi conţine în vacuole formaţiuni galbene analoge cu eritrocitele, de asemenea nuclei pigmentari bruni şi mari mase hialine. S-au găsit uneori şi alte insule, mai lungi, ramificate, analoge cu acelea descrise mai sus. Extremitatea vaselor tinere se termină în muguri asemănători şi e legată prin prelungiri fine sau prin rînduri celulare preformate, cu insulele descrise.

În alte cazuri, găsim în preparatele obţinute în condiţii speciale (examinînd secţiuni proaspete, după ce le-am agitat într-o soluţie fiziologică necolorată sau tratîndu-le după aceea cu picrocarminat şi acid hiperosmic sau cu safranină) o reţea celulară în relaţie cu pereţii vasculari protoplasmatici proliferaţi (pl. IV, fig. 24), mai ales celule mari sau grăsimi celulare topite (*iv*) legate prin prelungiri protoplasmice cu pereţii vaselor. Centrul acestor celule e gălbui, omogen sau vacuolizat, conţinînd corpusculi gălbui.

Cavităţile se deschid adesea de o parte a cordonului celular devenit gol pe dinăuntru şi par să reprezinte acum punctul de plecare al formelor care ar putea fi numite eritrocite foarte atipice (*vp*) ; adesea se văd de asemenea bucăţi gălbui sau roşiatice, hialine, rotunde, nuclei pigmentari, o coloraţie gălbuie a conţinutului celular (*c*) sau formaţiuni de vacuole goale.

Dacă se tratează aceste tumori cu safranină, se constată că sînt celule care formează partea principală a tumorilor şi care prezintă o diviziune celulară indirectă. Acelaşi lucru se petrece în toate sarcoamele tinere mixomatoase, abundente în vase sanguine şi care prezintă o creştere foarte rapidă, ceea ce ne indică o geneză independentă, deşi adesea nereuşită, a vaselor şi a producerii sîngelui. Cu toate că s-au observat adesea în tumori analoge stări asemănătoare, nu putem

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

afirma categoric că nu apar din vase şi că nu au sau n-au avut legătură cu vasele.

Mai mulţi autori contestă că la adulţi, în tumori, s-ar forma vase independente, pe cînd alţii (Schäffer, Brodowsky, Stricker, Ranvier, Malassez, Monod etc.) admit naşterea independentă a vaselor sanguine în diverse ţesuturi ale corpului şi chiar în perioada extrauterină. E probabil că în aceste cazuri autorii s-au înşelat, ca Ziegler care admitea la început aceste păreri, dar a sfîrşit prin a renunţa la ele. În 1878, Malassez şi Monod au publicat o lucrare asupra tumorilor cu celule gigante şi, bazîndu-se pe lucrările lui Ranvier asupra insulelor şi reţelelor sanguine, admit că s-ar găsi astfel de formaţiuni în tumori.

Vrem să reproducem pe scurt cîteva cazuri bine observate :

1. *Cancer haematodes al testiculului.* Un individ de 27 ani prezintă o rapidă umflare şi o sensibilitate exagerată a testiculului şi a regiunii inguinale ; a murit după un an. Testiculul, în degenerescenţă cazeoasă, e traversat de cordoane fibroase bogate în vase.

Se găseşte o tumoare de mărimea unui cap, lobată, derivînd din regiunea sacrată corespunzătoare şi luînd naştere din ganglionii limfatici, în parte degeneraţi, în parte pulpoşi sau hemoragici.

În ficat şi în plămîni s-au găsit metastaze pulpoase, hemoragice, cele mai mari avînd mărimea unei castane ; în splină, un singur nodul mai mic. La o disociaţie atentă nu se găsesc numai numeroase celule mari (mieloplaxe), ci şi o reţea protoplasmatică, cu granulaţii dispuse în rînduri, provocînd o stratificare alungită.

Cordoanele reţelei sînt prevăzute cu nuclei alungiţi, dispuşi pe două rînduri. În interiorul cordoanelor se găsesc vacuole goale sau resturi de eritrocite. Pe secţiuni se observă o umflare a protoplasmei ; în lungul cordoanelor se găsesc mari cavităţi distincte, conţinînd corpusculi sanguini. De la periferie pleacă fine prelungiri protoplasmatice în relaţie cu formaţiuni analoge. Uneori, cavităţile sînt în legătură cu fine canalicule avînd aparenţa capilarelor.

Aceste constatări corespund într-adevăr unei modalităţi embrionare de formare a sîngelui ; într-adevăr, aci se găseşte mai mult material protoplasmatic decît în condiţiile menţionate mai sus, căci numai o cantitate mică contribuie la formarea vaselor. Formarea vaselor şi a sîngelui este incompletă ; nu este vorba decît de celule metatipice. Autorii se întreabă dacă aceste celule ale tumorilor sînt independente sau în legătură cu sistemul vaselor şi conchid că este vorba de cele două modalităţi indicate mai jos. Mai ales marile cavităţi sanguine, avînd prelungiri analoge cu capilarele, conţinînd şi leucocite, se găsesc în raport cu vasele sanguine; dar se găsesc de asemenea insule cu totul izolate, cu mici vacuole conţinînd corpusculi sanguini, care nu conţin leucocite, la fel cu acele pe care le-a găsit Ranvier „în epiploonul iepurilor nou-născuţi" (pete lăptoase). Tumoarea este prezentată sub numele de sarcom angioplastic.

2. *Epulis vascular.* Tumoarea are forma unei fasole, de culoare roşiatică, moale; este constituită din celule fuziforme şi numeroase capilare, ici-colo angiomatoase. Numeroase mieloplaxe sînt răspîndite în tumoare, unele în relaţie intimă cu vasele sanguine; cîteva se găsesc în interiorul acestora, altele pătrund, ca nişte polipi, în interiorul vaselor. Învelişul endotelial al vaselor rămîne intact.

Celulele gigante constituie uneori pereţii capilarelor; alte celule gigante se găsesc complet izolate în ţesuturi; ele sînt înconjurate de o vacuolă căptuşită cu un strat endotelial, granulos, posedînd scurte prelungiri protoplasmice; vacuolele pot fi goale sau pline cu eritrocite între celulele gigante şi vase. Se vede de asemenea legătura evidentă între celulele gigante şi vase. Unele sînt în contact cu vasele de la care au primit sînge, altele reprezintă desigur celule vasoformative independente.

3. *Epulis fibros.* O tumoare mică, dură, alcătuită în mare parte dintr-un ţesut fibroblastic, neposedînd decît puţine vase; la suprafaţa stratului endotelial se găsesc celule gigante care pot pătrunde şi creşte uneori în vase; ele formează adesea un fel de reţea protoplasmatică, fără vacuole sau eritrocite, dar se văd acolo multe prelungiri protoplasmatice fine. Autorii consideră aceste tumori ca angioplastice, deşi ele nu prezintă o bază satisfăcătoare pentru o astfel de concepţie; dar există forme evidente de tranziţie cu celule angioplastice. În realitate, se văd forme în care mieloplaxele se dezvoltă pentru a forma angioame, pe cînd în altele, rolul lor este mai limitat.

În aceste tumori conţinînd celule gigante, se găsesc deci atare elemente care se anastomozează, prezentînd prelungiri de creştere, cu vacuole, conţinînd adesea eritrocite, care pot fi considerate ca reţele vasoformative.

Între aceste forme şi cele care nu prezintă asemenea caractere, există o serie de forme de tranziţie. Celulele gigante sînt elemente metatipice, incomplete. Tumorile descrise trebuie considerate ca sarcoame angioplastice, susceptibile de a se transforma în angioame şi invers.

Nu toate celulele gigante au această importanță; există fără îndoială altele care nu sînt vasoformative și se pot forma din țesuturile cele mai diverse.

Într-o altă lucrare asupra tumorilor pielii din *Tratatul de patologie specială* al lui Ziemssen (1883), am descris o serie de tumori analoge și am explicat mai de aproape importanța și nașterea acestor formațiuni. M-am convins, cum rezultă din lucrarea mea asupra sarcoamelor (Centralblatt f. med. W., 1882), că cele mai multe sarcoame nu trebuie interpretate numai ca formațiuni embrionare, cum au făcut Cornil și Ranvier, ci că își datoresc originea mai ales unui țesut embrionar. Comparînd țesuturile embrionare cu țesuturile sarcoamelor, vom vedea că în acestea din urmă nu se găsește nici distribuirea regulată, nici delimitarea precisă care servește la formarea țesuturilor și vaselor, dar în cele mai multe sarcoame se observă o discordanță între țesuturi și vase, între material, lumen și dezvoltarea vaselor, întrucît se găsește mai mult material și vase decît este necesar; în sarcoame se găsesc apoi vase mult mai puțin regulat distribuite decît în țesutul embrionar normal. În ce privește sarcoamele, în special formele tinere și moi, ele arată o stare celulară embrionară incompletă, în care vasele și părțile vasoformative sînt distribuite într-un mod special, neregulat și sînt excesiv de dezvoltate, în așa fel încît diferitele părți ale vaselor se înmulțesc în mod inegal și abundent, ceea ce caracterizează atipia sarcomatoasă.

Sarcoamele se pot clasifica în: 1) *sarcoame în care numeroasele vase sînt distribuite regulat și care se înmulțesc fără a se dezvolta pînă la formarea de vase complete.* Ele sînt în raport cu mugurii vasculari sau cu vase formate, sau iau naștere din vase preformate, rămînînd în parte izolate ca insule vasculare sau ca rețele, întrucît în aceste depozite s-au găsit produsele unei canalizări incomplete (și formarea sîngelui?); 2) forme posedînd vase sanguine tinere sau chiar vase vechi metamorfozate (vase sanguine și limfatice). Aceste vase pot produce printr-o proliferare embrionară, cordoane, fascicule, alveole. Prin urmare, vasele pot degenera, producînd cordoane solide; elemente ale pereților pot să pătrundă și să se înmulțească, dilatînd lumenul și umplîndu-l sau transformîndu-l în vacuole și crăpături. Tumorile care iau naștere prin vegetații endoteliale seamănă în parte cu endotelioamele, dar aci endotelioamele sînt mai tinere, transformate, astfel încît caracterul lor devine greu de recunoscut.

În alte cazuri e vorba de o proliferare a periteliilor, astfel că și aci e păstrat (peritelioame) sau nu (unele forme fasciculare) caracterul lor. Dar şi tunicile mijlocii şi adventiţiale, mai ales fibrele musculare, proliferează adesea ca celule embrionare, formînd atunci masa principală a proliferării sarcomatoase.

Adesea apare în sarcom lumenul mare al vasului limitat imediat de ţesutul sarcomatos care se dezvoltă din pereţii vaselor, ceea ce se poate urmări pe mari secţiuni topografice. Această concepţie confirmă mai ales particularitatea că mitozele în sarcom sînt totdeauna în intimă relaţie cu pereţii vasului şi chiar faptul că sarcomul este sărac în vase, se explică prin extraordinara transformare sarcomatoasă a diferitelor părţi ale pereţilor vasculari. Paralel cu această proliferare vasculară se produce o transformare a produselor celulare, astfel că, în afara proliferării celulare, vasele sînt însoţite de mase hialine mucilaginoase, calcare etc., unde sînt comprimate. Mugurii vasculari care prezintă adesea forma celulelor gigante sînt frecvenţi în sarcoame, prezentînd de asemenea aspectul proliferărilor vasculare. Mai ales sarcoamele oaselor şi ale celorlalte forme angioplastice sînt foarte instructive din acest punct de vedere. Ackermann s-a exprimat în acelaşi sens în ce priveşte originea sarcomului ; de altfel, vechile teorii sînt întru totul de acord cu această concepţie, care în ultimul timp e adesea combătută sau numai ignorată. Se susţine mai ales că există sarcoame care nu au relaţii cu proliferările vasculare — ceea ce am admis totdeauna ; totuşi acest fapt nu poate să ne împiedice să considerăm marea majoritate a sarcoamelor ca tumori de origine vasculară.

În ce priveşte tema noastră specială, am descris în lucrarea mea din 1883 mai multe tumori angioplastice ale pielii. Una, extirpată din ţesutul subcutanat al regiunii cervicale la o fată de 17 ani, avea mărimea unei palme ; era plată, neregulată şi creştea repede. Aceasta poate fi enucleată cu uşurinţă ; este compusă din mai mulţi noduli fuzionaţi, în parte tari şi în parte gelatinoşi, hemoragici sau de aspectul măduvei ; în tumori pătrund vase îngroşate, fibroase, nodoase, nodulii lor izolaţi lăsînd între ei spaţii pline cu un lichid limpede.

Părţile cele mai tinere sînt adesea izolabile, fiind aproape în întregime independente, şi în mijlocul lor se găsesc ramificaţii vasculare, şi ele independente în aparenţă. Aceşti mici noduli, examinaţi la microscop, sînt formaţi dintr-o reţea de celule stelate palide, avînd nuclei mari şi o substanţă intermediară granuloasă, pe alocuri diferenţiată prin aspectul ei fibrilar, ca şi prin celulele rotunde foarte mari care fuzionează în parte, pentru a forma mari mase protoplasmatice. În aceste formațiuni se văd apărînd mase hialine gălbui și vacuole în care se găsesc formațiuni analoge cu eritrocitele.

Unele din aceste vacuole se deschid în vase prevăzute cu pereți fini sau în lumenele formate prin diferențierea celulelor tumorale. Alături de acestea se găsesc și vase sanguine în legătură cu asemenea celule-vase, limitate prin celule fuziforme. Toate aceste mari protoplasme, cum se găsesc de obicei în astfel de mixosarcoame și mai ales în părțile cele mai tinere, par a fi în parte vase sau formații sanguine abortive.

Sarcoame pigmentare și melanosarcoame

Sarcom multiplu al pielii, foarte superficial, roșu-brun, semitransparent, mai ales la mîinile și la picioarele unui om în vîrstă de 40 ani.

Tumorile sînt de mărimea unui bob de fasole, sferice, puțin muriforme, acoperite cu un epiderm întărit și foarte destins. Ne-am crede la început în prezența unui angiom; s-a extirpat în timpul vieții un nodul tînăr, elastic și moale; pe secțiune are o culoare roșie-brună și e sanguinolent.

Pe secțiuni subțiri se observă celule fuziforme interpuse într-o substanță granuloasă și ici-colo striată. Această substanță este în cantitate mai mică la periferia crăpăturilor; aci celulele sînt mai mari și în parte rotunde. Dacă se compară secțiunile făcute în diferite direcții, se observă canale, cavități sau vacuole în care pătrunde și se dezvoltă substanța tumorii.

Într-adevăr, mai sînt și limfatice și vase sanguine în care s-a produs o proliferare endogenă. Se admite în general că aceste vase nu au pereți, pe cînd în realitate tot țesutul proliferat din jur și mai ales țesuturile tumorilor nu sînt decît pereții lor *îngroșați,* ceea ce se poate observa clar în secțiunile în serie făcute la limita tumorilor. În preparațiile obișnuite nu se vede decît un țesut sărac în vase și în sînge, astfel că nu se putea explica colorația închisă și sîngele *scurs.* În părțile groase ale rețelei celulare se găsesc spații deschise de altă natură, în general vacuole sau cavități concave, care conțin puține vase sanguine cu pereți endoteliali sau vase limfatice cu pereți formați din mase de celule asemănătoare cu mieloblaștii. În jurul acestora se găsesc porțiuni de culoare galbenă-brună, pigmenți sanguini situați în alveole care conțin și celule; pe alocuri, se găsesc și eritrocite. *Dacă se lucrează cu acid osmic, în tumori apare o rețea fină, densă, ce formează alveolele în pereții cărora sînt situate elemente*

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fuziforme, asemănătoare cu endoteliile. Cu această tehnică, eritrocitele apar în mare număr în cavităţi şi lumenele vaselor, pe cînd prin tehnica obişnuită se dizolvă, colorînd ţesutul, difuz. Această fragilitate a eritrocitelor se explică prin vîrsta lor tînără, căci se observă culoarea lor palidă şi pierderea pigmenţilor, şi concomitent numeroşi normoblaşti. Deci, avem de-a face aci cu o astfel de proliferare vasculară, încît ea formează aproape toată tumoarea şi vasele par lipsite de pereţi, semănînd cu nişte crăpături.

În acelaşi timp apare o structură caracteristică alveolară, ale cărei celule fuziforme funcţionează ca endotelii. Faptul că aceste formaţiuni alveolare apar în acelaşi timp cu eritrocite tinere, pare să demonstreze că primele sînt de o formaţie analogă şi în aceeaşi relaţie cu pereţii vasculari corespunzători, ca în aria vasculară sau în măduva oaselor.

În cazul nostru, formarea pigmentului este condiţionată în mare parte de natura eritrocitelor. Aceste tumori prezintă desigur o analogie cu măduva oaselor, care produce eritrocite.

În aceeaşi lucrare m-am ocupat de geneza melanosarcoamelor. Unele din aceste tumori se găsesc în relaţie intimă cu vasele, deşi se compun dintr-o proliferare de celule pigmentare normale, cromatoforele, şi se deosebesc de celelalte melanosarcome, în care degenerescenţa pigmentară este în raport intim cu vasele şi părţile vasoformative. Am încercat, cel puţin în parte, să socotesc acestea din urmă ca derivînd din părţile vasoformative embrionare, care conţin pigmenţi în loc de sînge. În faţa acestei concepţii, discuţia dacă pigmenţii iau naştere din eritrocite (Gussenbauer) sau nu (Henschel, Lücke, Kolaczek, Ziegler etc.) este lipsită de importanţă. Mi se pare probabil, cum am arătat şi în lucrarea menţionată, că lacunele, vasele sanguine sau insulele sanguine, se pot forma prin naşterea eritrocitelor, cînd, ca la embrioni, părţile centrale se pot transforma în eritrocite, iar părţile limitante, eventual într-o membrană omogenă. Eritrocitele tinere sînt atipice, mai întîi galbene şi de mărimi diferite, în parte cu nuclei, şi în fine mult mai puţin rezistente decît cele vechi. Dacă la un adult se formează asemenea vase sanguine, ele nu sînt în general stabile, se distrug şi degenerează repede; în apropierea lor se formează mase hialine palide şi sînt înlocuite de eritrocitele din circulaţie, cînd aceste noi spaţii vin în legătură cu vasele.

Se pare că Stricker, Schäffer, Ranvier, Hayem, Bouchet, Malassez şi Monod admit de asemenea aceste procese. Procesul formării sîngelui poate de asemenea să degenereze, producînd formaţiuni foarte bogate în pigmenţi. Acest pigment poate fi înglobat de

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

endotelii sau chiar de alte elemente parietale, ca şi de cromatofore. O astfel de ipoteză nu poate fi combătută *a priori*; dimpotrivă, nimic nu ne împiedică să admitem de asemenea, prin analogie cu alte forme de dezvoltare unilaterală a părţilor vasculare, o formare atipică a sîngelui. Astfel se explică şi motivul pentru care sarcoamele melanice prezintă şi tipul endotelial; în aceste tumori, înglobarea pigmentului produce o mărire şi o proliferare a celulei endoteliale. Predispoziţia la formarea unei mari cantităţi de pigmenţi anormali lămureşte şi constituţia sa cromatică anormală, chimismul său şi rapidele precipitate granuloase, ca şi iritaţia pe care o produce pigmentul sarcoamelor asupra acestor ţesuturi. Stagnarea şi decolorarea corpusculilor sanguini în vasele mai tinere, descrise de Gussenbauer, corespund de asemenea observaţiilor noastre. Părerile ne mai sînt sprijinite pe regiunile unde se găseşte pigmentul în formaţiunile tinere, adică în celulele endoteliale foarte umflate, prezentînd adesea o diviziune indirectă (pl. VII, fig. 40, *c*), apoi în pereţii vaselor tinere ale tumorilor şi în fine, în mugurii vasculari şi în marile celule parietale (*e*) care se găsesc adesea în diviziune indirectă. În afară de aceasta, găsim în vase chiar formaţiuni ce derivă probabil din endotelii, dar care produc mai întîi celule gigante, cu celule intercalate prezentînd o diviziune indirectă (*ce*) şi apoi în aparenţă, elemente vasculare (v^l). Mai sînt celule gigante cu nuclei periferici în jurul ţesuturilor fibrosarcomatoase. Este o problemă de discutat dacă pigmentul marilor celule fuziforme, care se găsesc în jurul vegetaţiei vasculare (*f*) are ca origine o iritaţie provocată de invazia pigmentului sau dacă aceste celule pot ele înşile să producă pigmenţi.

Foarte interesante sînt şi formaţiunile de celule gigante prevăzute cu diverse figuri neregulate de diviziune şi care conţin în vacuolele lor eritrocite distruse sau fragmente de pigment, a căror protoplasmă e pigmentată şi în care, în jurul insulelor sanguine, se vede cum începe să se formeze endoteliul prin cariochineză.

Afirmăm deci că constatările făcute pe multe melanosarcoame tinere dovedesc că aceste tumori iau naştere din formaţiunile vasculare la care pigmentul este format printr-o hematogeneză atipică; acest pigment stimulase prin iritaţie endoteliile şi ţesuturile înconjurătoare la formarea de numeroase mitoze, la o proliferare progresivă considerabilă, prin care iau naştere mari mase protoplasmatice cu numeroşi nuclei încapsulaţi şi cu figuri de diviziune. Într-adevăr, aceste eritrocite nu se pot găsi decît excepţional la examenele microscopice, căci au o existenţă scurtă, şi de aceea sînt abia pomenite. Deci, pe cînd autorii care au descris formele de melanosarcoame nu pot explica nici proliferarea rapidă, nici formarea de pigmenţi, nici metastazele şi invazia rapidă a întregului organism, noi, bazaţi pe o examinare îngrijită a materialului întrebuinţat, am dat o explicaţie manifestărilor acestor tumori.

Osteosarcoame

Klebs nu admite decît formarea de sarcoame cu celule gigante ale oaselor, considerîndu-le, ca şi Kölliker, ca osteoclaste. După el, formele periostale sînt mai mult benigne, pe cînd formele mielogene produc curînd *metastaze.*

El nu vorbeşte decît puţin de primele, ci insistă asupra formaţiunilor centrale, asupra dezvoltării unui sistem vascular, astfel că ele seamănă cu anevrismele pulsatile sau chisturile sanguine în care se găsesc la periferie mase sanguine şi celule gigante. Probabil că aşa-zisele anevrisme osoase nu sînt decît astfel de formaţiuni.

Klebs a crezut chiar că a văzut un asemenea anevrism al arterelor vertebrale şi a admis mai tîrziu că era o tumoare aflată în raport cu osul. La început se constată în os un fel de focar hemoragic, ca un coagul şi în acelaşi timp o resorbţie a osului. La început n-ar fi decît o dilatare a vaselor măduvei şi formaţiunea celulară apare mai tîrziu. Se văd apoi incluse şi mase roşii-brune şi galbene-brune, sub formă de noduli; apoi formaţiuni chistice către măduva normală, ca şi focare osificate. În focarele brune predomină leucocitele mononucleare cu pigmenţi sanguini, ca şi celule gigante nepigmentate. Locurile deschise sînt formate de un ţesut fuziform. Celulele gigante înşile au nuclei granuloşi, situaţi adesea la centru, frecvent nuclei compuşi sau nuclei giganţi, cu mari nucleoli. La polii nucleilor, Klebs descrie doi corpusculi coloraţi în roşu, corpusculi polari.

E vorba aci probabil de cariochineze cu corpusculi pe care Klebs nu le-a recunoscut, astfel că el descrie aceste forme de nuclei şi corpusculi ca forme particulare de diviziune. Sînt mai ales celule în cariochineză, descrise de Klebs ca nuclei liberi. Acest autor descrie încă diferiţi nuclei şi mase hialine în interiorul celulelor. Celulele gigante ar avea o lungă durată de vitalitate şi facultatea de proliferare.

După Klebs, părţile chistice arată bine dezvoltarea celulelor gigante, o dată cu începutul formării sarcomului. La limitele chisturilor se găseşte o substanţă gelatinoasă traversată de vase sanguine, puţine celule gigante, apoi leucocite mononucleare colorate cu eozină, ca şi resturi de oase; la margini osteoblaşti enorm dezvoltaţi, care produc celule gigante prin diviziune mitotică; lamele osoase pot trece direct în cordoanele celulelor fuziforme, formînd angiosarcoame.

În ultimii ani, celulele gigante ale tumorilor au fost examinate de unii autori; dar şi la ei se observă o apreciere exclusivistă. Mai ales Ziegler consideră celulele gigante ca luînd naştere numai prin acţiunea corpilor străini şi Ströbe, ca şi Krückmann, dezvoltă mai mult această părere. Am observat în capitolul asupra celulelor gigante prin corpi străini, că Krückmann nu are intenţia să atribuie acţiunii corpilor străini formarea de celule gigante ale tumorilor, ci dimpotrivă, această cauză nu e adevărată decît pentru unele celule gigante şi excepţională pentru celulele gigante ale tumorilor.

Noi am expus şi experienţele şi părerea noastră în această problemă. Nu vreau să descriu aci decît o tumoare foarte caracteristică a coapsei, plecînd probabil din aponevroză. Un tînăr a observat mai întîi o tumoare dură şi mobilă a regiunii inguinale care se dezvolta la început lent şi a devenit apoi de mărimea unui cap de copil. După extirparea acesteia s-a observat că era vorba de o tumoare cu nodozităţi, elastică şi dură, în parte prevăzută cu vase, de aspect hialin şi grăsos. Ea avea în secţiune o structură trabeculară. Pe secţiune nu se obţinuse decît o cantitate mică de lichid seros. Tumoarea are aspectul unui fibrom nu prea tare, cu părţi mobile, cu spaţii limfatice mai mari şi cavităţi în care a pătruns ţesutul tumoral. Părţile cele mai moi au aspectul de tumoare caracteristică (pl. III, fig. 18), mai ales în jurul vaselor limfatice dilatate (*v*), cu endotelii mai mari; există o proliferare formată din mari celule rotunde, care formează şi grupuri mici; ele au nuclei mai mari. În altă parte, se găsesc în jurul vaselor mase caracteristice stratificate concentric şi colorate în roşu prin hematoxilină; ele sînt izolate sau închise în cele mai mari celule fibroblastice. Cea mai mare parte a tumorii este formată din fibroblaşti (f^I), cu nuclei voluminoşi, lungi şi cu transformare fibroasă a părţilor terminale şi periferice (*f*). Între acestea se găsesc celule şi mai mari, ovale, cu mitoze tipice situate transversal în celule (*k*).

Între aceste elemente se găsesc un număr de fibre de un roşu închis şi omogen, prevăzute cu nuclei slab coloraţi, adesea în diviziune (f^{II}). Fibrele par să iasă din celulele fuziforme; extremităţile lor sînt umflate. Terminaţiile lor sînt foarte caracteristice; ele dau impresia de muguri, care par să fie în raport cu apariţia unor mase hialine mai mari, rotunde şi concentrate. Fibrele sînt umflate la extremităţi şi în protoplasma lor colorată în albastru apar numeroşi nuclei de diferite mărimi; protoplasma înconjură masele hialine descrise mai sus (c). În alte regiuni ale tumorilor se găsesc fibre conjunctive palide sau colorate în roşu, cu un nucleu rotund, şi care nu sînt mai numeroase în jurul vaselor limfatice şi sanguine.

Această tumoare este cu atît mai interesantă cu cît a recidivat după extirpare şi aceasta din urmă a fost mai bogată în celule, dînd impresia unui fibrosarcom cu celule fuziforme, în care erau situate mase hialine, acidofile, ce nu dădeau nici reacţia glicogenului, nici pe cea a amiloidului.

Acest caz de *fibrosarcom însoţit de o formare de celule gigante arată în primul rînd că celulele gigante pot lua naştere direct din ţesutul conjunctiv*. În cazul acesta e vorba de fibre speciale care pleacă din celulele mărite şi în proliferare. Totuşi, după cîte ştiu, asemenea fenomene nu au fost încă descrise. O altă chestiune are de asemenea un oarecare interes, adică relaţia cauzală dintre masele hialine şi mugurii celulelor gigante în aceste fibre. E vorba aci de celule gigante prin corpi străini sau de mase luînd naştere în interiorul celulelor? Prin analogie cu alte cazuri, trebuie să admitem probabil în acest caz primul din aceste procese, căci nu există nici un *motiv*, nici o constatare care să pledeze pentru naşterea intracelulară a acestor mase, pe cînd, pe de altă parte, e sigur că formaţiuni analoge, care se opun proliferării ţesuturilor, conduc la formarea de celule gigante.

În ce priveşte natura acestor tumori, am putut să constat din nou ceea ce am văzut adesea de altfel, că diagnosticul unei tumori fibroase nu poate fi stabilit neţinînd seama decît de impresia generală şi bazîndu-ne pe examenul secţiunilor, oricare ar fi. În asemenea tumori, care cresc repede, fiind însoţite de participarea vaselor, trebuie să ţinem seama totdeauna de părţile moi şi bogate în vase unde se găsesc procese proliferative. Acestea sînt de diverse naturi: cînd au mai ales un caracter inflamator, nu pot influenţa mult diagnosticul, dar dacă e vorba de o proliferare bine limitată sau de celule atipice provenind din elementele ţesutului, mai ales din muguri sau din elemente fibroblastice, în mod excepţional din celule deosebit de mari fiind în stare de mitoză, am putea pune diagnosticul cu puţină rezervă. În afară de toate acestea, nu sînt excluse greşelile.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI

De pildă, într-un caz unde era vorba de un enorm fibrom în regiunea inghinală, însoțit de dilatări ale vaselor limfatice și în care, cu tot examenul minuțios nu s-a găsit nimic sarcomatos, a putut da naștere totuși la numeroase și mari metastaze pulmonare; într-adevăr în acestea din urmă s-a putut constata o mai mare participare a vaselor și o mai mare bogăție de celule decît în tumoarea fibroasă.

În ce privește problema noastră specială, vedem în acest caz celule gigante avînd ca punct de plecare țesutul conjunctiv. Raritatea acestei constatări este explicabilă, pentru că, în acest caz excepțional, țesutul fibros degenerează direct într-o proliferare sarcomatoasă, avînd tendință la creștere rapidă și la înmulțirea celulelor, fiind împiedicat însă de o formațiune hialină specială, în așa fel încît la proliferarea celulară a putut să contribuie și iritația produsă de corpii străini, dînd naștere în acest fel excepțional celulelor gigante.

Mult mai des decît în felul acesta iau naștere celule gigante în sarcoamele țesutului conjunctiv incomplet dezvoltat — adică din fibroblaști incomplet divizați — sau, cum o admit alții, printr-un proces de fuziune. Nu putem accentua și repeta suficient că la om și la animalele superioare nu s-a putut observa niciodată o adevărată fuziune a celulelor, și că un astfel de fenomen nu este admisibil. De altfel, un asemenea fenomen nu a putut fi observat în mod precis.

Această ipoteză nu corespunde cu nimic concepției noastre despre diviziunea celulelor. Chiar în această confluență aparentă a amibelor sau a acestor fagocite ale animalelor inferioare formînd plasmodii, este foarte probabil că nu e vorba de o adevărată fuziune celulară, căci celule în aparență fuzionate se separă adesea din nou în același fel în care fuzionaseră, astfel că avem de-a face mai ales cu o dispariție mai mult sau mai puțin completă a limitelor celulare, pe cînd într-o adevărată fuziune celulară trebuie să vedem nucleii fuzionînd sau cel puțin o figură cariochinetică comună la două celule, ceea ce nu s-a putut observa niciodată. În acest fel, în fața unei ipoteze complet lipsite de bază, dispunem de date bine stabilite în ce privește nașterea celulelor mari din muguri sau dintr-o celulă mai mică, dar ceea ce se poate observa deseori, sînt în realitate procese *care nu au dus decît la o diviziune incompletă a corpului celular* și care pot să ne înșele, făcîndu-ne să credem că sînt în parte fuzionate, dar tot atît de fondată și mai rațională este ipoteza că ele sînt pe cale de diviziune. În realitate, cele mai multe indicaţii de celule gigante prin fuziune ne dau impresia că avem de-a face aci cu o conglomerare celulară temporară sau chiar cu o diviziune incompletă a celulelor mari sau a celulelor gigante. Faptul că mugurii celulari pot fi împărţiţi în realitate în mai multe celule este absolut sigur, ba chiar celulele mugurilor, anormal crescute, se pot separa sub formă de celule gigante, în mai multe celule care se diferenţiază apoi unele de altele. Un mare număr de tumori pe care le voi descrie aci confirmă părerea mea.

La o fată tînără s-a dezvoltat foarte repede *o tumoare cu lobuli bine limitaţi în ţesutul subcutanat al mamelei drepte;* aceasta a fost extirpată şi prezenta aspectul unei mase ramolite, încapsulate, gelatinoasă în parte, străbătută de diverse reţele vasculare, în parte colorată în roşu-brun, în galben sau în alb; în unele părţi tumoarea este medulară.

Pe aceste regiuni şi mai ales în zonele roşiatice, am practicat cu multă atenţie secţiuni proaspete, servindu-ne de foarfece curbe. Aceste secţiuni au fost apoi examinate pe secţiuni groase, necolorate sau colorate cu picrocarmin. Obţinem astfel imagini instructive (pl. III, fig. 19). Se recunosc astfel, într-un ţesut bazal mixomatos, porţiuni colorate în galben, cu celule în parte stelate (*st*), în parte fuziforme, răspîndite ca insule sau ramificate şi care, în parte cel puţin, prezintă începuturi de vase anormale. Astfel în *i* se observă o insulă situată într-o reţea de celule, dînd impresia unei celule gigante cu numeroase prelungiri celulare. Nucleii sînt situaţi la periferie şi, în interior, protoplasma este omogenă şi puţin galbenă, cu numeroase eritrocite, pe cînd protoplasma de la periferie conţine fragmente şi globule de pigment. Deoarece aci nu avem de-a face cu secţiuni, este vorba de o celulă în formă de insulă, cu tendinţă la formarea unei părţi de vas, cum se găsesc adesea în acelaşi preparat şi neavînd nici o legătură cu vasele. Dar nu se poate preciza dacă ele derivă dintr-un singur nucleu sau din fibroblaşti cu celule gigante (m^1). Se văd aci cordoane caracteristice ramificate, foarte importante, derivînd probabil din muguri vasculari, fără ca ei să se fi diferenţiat complet sub formă de vase. Cordoanele sînt formate dintr-o masă relativ omogenă, de o culoare galbenă-roşiatică, la periferia căreia sînt situaţi nucleii care ne amintesc endoteliul. Către partea axială se găsesc numeroase vacuole care conţin puţine eritrocite, de diferite mărimi şi de diverse culori. S-ar crede că în această masă gălbuie se diferenţiază eritrocitele, pe cînd la periferia şi la extremităţile

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

acestor cordoane s-ar forma muguri cu celule gigante. Mugurii iau naştere sub formă de ridicături cu o înmulţire moderată a nucleilor; trebuie să accentuăm mai ales prepararea sau diviziunea ţesutului înconjurător, deplasarea celulelor, prin care se formează canale din care apoi cresc mugurii (*c*).

Plecînd de la muguri, fibroblaştii par să pătrundă în ţesut, astfel că aceste cordoane cu ramificaţiile şi mugurii lor ar putea fi comparate cu sălcii noduroase. Mugurii cei mai mari sau mugurii terminali produc îngroşări în formă de măciucă ale celulelor gigante (*m*). Ici-colo, ramificaţiile prezintă o structură mai regulată; se pot recunoaşte caracterele mici (*s*).

Spaţiile goale din ţesuturi sînt foarte caracteristice şi foarte vizibile prin aplicarea de lamele (*sv*). Ele sînt limitate de elemente celulare speciale; se pot distinge în aceste celule părţi palide, altele galbene-roşiatice, situate spre tumoare şi prevăzute cu vacuole şi pigmenţi, eritrocite, precum şi părţi protoplasmice periferice palide şi granuloase care trec în reţeaua celulară. Ni se pare deci că avem de-a face cu elemente celulare care s-au diferenţiat din muguri sau din cordoane, care au produs în partea centrală a pereţilor interni eritrocite, şi care în părţile externe sînt probabil destinate să hrănească ţesuturi bine diferenţiate.

Această tumoare este deci de cel mai mare interes pentru noi. Ea poate fi considerată ca un mixosarcom *angioplastic*, în care caracterul angioplastic este foarte pronunţat şi poate fi chiar urmărit în geneza sa. Afară de celulele fibroblastice, se găsesc şi elemente angioplastice, şi acestea nu numai în formă de muguri vasculari, ci şi ca cordoane şi insule, care au caracterul vaselor atipice şi chiar al regiunilor hematoformatoare.

Se poate recunoaşte exact producţia de formaţiuni asemănătoare eritrocitelor în interiorul cordoanelor vaselor neoplazice. Se poate urmări apoi rolul ţesutului şi direcţia formării vaselor, ca şi participarea intimă a fibroblaştilor. Foarte interesantă este formarea de celule, din care iau naştere diferitele părţi ale pereţilor vasculari. Mai ales această tumoare a întărit convingerea mea că ele derivă dintr-o geneză anormală a vaselor şi sîngelui.

O tumoare analogă, dar care a fost fixată şi colorată cu safranină, astfel că mitozele sînt evidente, ne dă o imagine foarte instructivă: este vorba de o *tumoare mare a pielii feţei*, de culoare roşie-brună, moale, în parte pulpoasă. La periferie, tumoarea este formată din celule fuziforme. Spre părţile moi iau naştere ţesuturi mucoase, ale căror celule sînt separate printr-o substanţă omogenă şi prin eritrocite (pl. III, fig. 20, *e*). În această substanţă se găsesc vase mari sanguine şi spaţii vasculare, limitate prin elemente fuziforme (*v*).

Ici-colo, se recunosc vase cu endoteliul proliferativ (v^1). Cele mai mari cavităţi sanguine şi canalele sanguine mai ales, trimit în diverse direcţii muguri cu celule gigante (*s*) care se transformă în măciuci, prezentînd o figură nucleară foarte densă şi complicată, care umple în întregime mugurii. Aceste formaţiuni se dezvoltă în parte în spaţiile care conţin eritrocite. Spaţiile sanguine sînt înconjurate de numeroase elemente mari, rotunde sau în măciucă, cu mitoze în general atipice.

Se mai găsesc elemente mari mononucleare avînd prelungiri şi nuclei mari cromatici, sau mase mari diferenţiate (*c*). Ele corespund probabil procesului de fragmentare indirectă descris de Arnold.

Formarea de muguri vasculari este foarte interesantă ; se observă acolo (*be*) cum o masă protoplasmatică, plecînd de la un spaţiu vascular, produce multe mitoze. Pe lîngă aceasta, mai găsim celule gigante cu numeroşi nuclei intercalaţi într-o reţea fibroblastică. Geneza şi formarea acestor tumori sînt deci foarte evidente.

Tumoarea era compusă mai întîi din elemente fibroblastice fuziforme ; la locul descris ia naştere apoi un fel de edem şi o infiltraţie moderată de eritrocite între celule, astfel că se formează un fel de ţesut gelatinos, pe cînd pereţii vasculari devin mai lacşi. La acest proces se adaugă o iritaţie formativă de aspectul unei proliferări excesive de muguri vasculari şi de elemente angioplastice. Este uşor de observat cum mugurii degenerează parţial în celulele gigante şi de a vedea că e vorba aci de o formare atipică. Elementele aflate în proliferare nu sînt deci celulele fuziforme ale ţesuturilor, ci părţile proliferate ale vaselor anormale. Este sigur că proliferarea tumorii derivă chiar din aceste elemente şi nu ezităm deci să prezentăm această tumoare ca o tumoare angioplastică aproape pură. Ne întrebăm dacă nu avem de-a face cu elemente placentare unde mugurii în proliferare pătrund în parte în spaţiile vasculare. Nici originea şi nici formarea celulelor nu se pretează la o asemenea interpretare, astfel că trebuie să cred mai curînd că atare constatări nu sînt suficiente pentru a justifica această ipoteză a originii tumorilor. Este deci mai plauzibil să admitem o dezvoltare vicioasă a vaselor ca o condiţie indispensabilă a unei proliferări a mugurilor şi vaselor, caracteristică acestor tumori. Vreau să mai accentuez faptul că nu există aci o relaţie între tumoare şi os, după cum nu există neoformaţie osoasă. Tot astfel, nu s-au putut găsi nicăieri corpi străini cărora li s-ar putea atribui naşterea mugurilor cu celule gigante.

Din aceeaşi epocă datează un alt *mixosarcom angioplastic* (pl. IV, fig. 24), care luase naştere în regiunea aponevrozei braţului, cu o lungime de 20 cm şi lărgime de 10 cm; tumoarea avea o consistenţă gelatinoasă sau encefaloidă, prezentînd numeroase regiuni roşiatice sau brune; se pot recunoaşte aci ramificaţii vasculare în aparenţă izolate, şi hemoragii.

Preparatele obţinute prin aceeaşi metodă prezintă structura următoare: şi aci se găseşte o substanţă bazală mixomatoasă cu celule de mărime moderată, stelate şi fuziforme în parte, precum şi celule rotunde formînd grupuri groase sau benzi; ele nu sînt independente, ci dimpotrivă, sînt în legătură cu vasele şi formaţiunile vasculare. Direcţia celulelor sau a proliferării celulare depinde de proliferarea vasculară (*w*).

Se recunosc mai întîi vasele formate (*v*), de unde pleacă celule fuziforme şi mase protoplasmatice mai mari (*p*). În direcţia proliferării acestor vase se găsesc mari celule gigante conţinînd vacuole (*cv*). Acestea sînt în legătură cu insulele vasculare (*vp*), pe cînd alte insule nu permit să se recunoască o relaţie directă cu vasele.

Pe alocuri, ele sînt în legătură cu celulele gigante fibroblastice (*iv*). Aceste insule au un aspect foarte diferit. În interior se găsesc totdeauna mari vacuole, mari mase gălbui care se diferenţiază dînd naştere la eritrocite, sau la fragmente mai mici sau mai mari. Ele au totdeauna numeroase prelungiri celulare sau protoplasmatice. Şi aci, ca şi în tumorile descrise mai sus, se găsesc canale limitate de celule tumorale, la care se poate observa uşor o diferenţiere protoplasmică în sensul menţionat mai sus... Nu putem descrie mai amănunţit marea variabilitate a celulelor tumorilor, ca şi relaţiile lor cu canalele şi spaţiile de natură limfatică, cum le-am reprodus parţial în planşe. O parte din aceste formaţiuni au un aspect foarte puţin obişnuit, astfel că ne-am putea gîndi la corpi străini sau la paraziţi şi, multe din ele nu ar putea fi explicate dacă nu ne-ar fi lămurit cazul descris mai sus, care ne-a dat imagini atît de precise.

Naşterea mugurilor cu celule gigante din metastaza pulmonară a unei tumori a bazinului. Aci e vorba de o multipară, de vîrstă mijlocie, la care jumătatea bazinului era ocupată de o tumoare de mărimea unui cap de copil şi care ocupa anexele, ca şi jumătatea stîngă a uterului, astfel că organul, în această jumătate, dispăruse complet. Tumoarea nu este în raport cu osul. Pereţii interni ai uterului, ca şi ovarele, nu prezintă semnele unei stări gravidice anterioare; ceea ce de altfel neagă şi femeia.

Metastazele pulmonare sînt foarte diverse; ele seamănă pe de o parte cu chisturile sanguine simple sau multiloculare, iar pe de altă parte tumoarea este analogă cu placenta cu vilozităţi gelatinoase, sau are aspectul măduvei, fiind totdeauna bine limitată.

S-au examinat nodozităţile chistice mai mari care seamănă cu hemoragii, mai ales părţile roşii-brune viloase în care, afară de ţesutul fuziform s-au găsit numeroase formaţiuni particulare. De pildă se găsesc aci mase protoplasmatice în măciucă (pl. III, fig. 21, *C*). Este vorba desigur de muguri vasculari foarte mari. Prelungirile acestor celule (*t*) corespund mugurilor vasculari, iar elementele roşiatice situate în vacuole derivă probabil din sînge.

Grămezile de nuclei care urmează sînt formate în parte din nuclei liberi izolaţi, în parte din mici nuclei fuzionaţi. În stratul următor se văd mari mase protoplasmatice palide şi fin granuloase. Într-un alt mugure asemănător, care pleacă din acelaşi vas prin ramificare (C^1), se găseşte un singur nucleu şi în protoplasmă, o vacuolă mai mare conţinînd formaţiuni roşiatice acidofile de diferite mărimi, care seamănă cu eritrocitele. În afara acestei prelungiri, se mai identifică o formaţiune particulară (*ck*), compusă din mici nuclei ovali, de aceeaşi mărime, în parte foarte cromatică. Mi se pare evident că avem aci de-a face cu o formaţiune cromatică atipică, cum s-a găsit în mugurii vasculari hipertrofici ai tumorilor, care produc tocmai muguri vasculari cu celule gigante.

În *s* se recunosc celule fuziforme ale tumorilor şi în *c* elemente polinucleare rotunde sau mici celule gigante cum se găseau în vegetaţiile înmugurinde.

Din aceeaşi tumoare şi anume din pereţii chisturilor sanguine derivă figura 23. Pe pereţii cavităţilor se găsesc elemente foarte mari, probabil de natură endotelială (*c*); în interiorul protoplasmei, se formează corpusculi roşii, care se dovedesc a fi eritrocite prin coloraţia lor mai intensă şi omogenă şi prin mărimea lor diferită. În realitate aceste elemente acidofile, foarte mici şi omogene (*hi*), se găsesc şi în sînge, mai ales la periferie.

Înmulţirea celulară care pleacă de la asemenea elemente proliferate este foarte interesantă. Aci este vorba de un fascicul de elemente în măciucă, cu nuclei mari în parte împărţiţi şi care pătrund în lumenul vasului; se observă aci mari mitoze neregulate (*k*), pe cînd alte celule (K^1) se întîlnesc libere în lumenul vasului.

Printre aceste celule se găsesc, deşi rareori, un număr de leucocite polinucleare (*l*). Foarte interesantă este şi metamorfoza chistului; el este format probabil dintr-o masă dură, fibroasă, în care apar celule foarte mari prevăzute cu unul sau mai mulţi nuclei.

În c^{II} nucleul este împins către periferie şi presat, pe cînd centrul e ocupat de elemente hialine roşii. Într-o altă celulă (c^{III}) se găsesc doi nuclei, pe cînd în protoplasma sa se văd mici fragmente mai palide.

Un chist mai mic conţine fibrină. La periferia sa se găsesc celule mari, care nu sînt exact limitate de reţeaua fibrinoasă, în aşa fel că s-ar crede că porţiunea centrală a acestei părţi celulare se transformă în fibrină. În acest caz este evident că trebuie să admitem că este vorba de vase foarte dilatate, ale căror elemente parietale devin foarte hipertrofice şi, fiind în diviziune şi proliferare indirectă, au prin urmare un caracter analog tumorilor. Nu putem neglija să notăm că aici sîngele, ca şi endoteliile în proliferare, conţin un mare număr de formaţiuni acidofile, evident formate în interiorul celulei şi pentru care nu se poate exclude posibilitatea că ar reprezenta un stadiu de trecere către formarea eritrocitelor. Este sigur că o parte din conţinutul acestui sistem sanguin poate să derive din celule în proliferare, provenind din endotelii. Este deci puţin probabil că eritrocitele tipice derivă din aceste elemente. În realitate, se vede cum mugurii endoteliali dau naştere pretutindeni în interiorul cavităţilor sanguine la celule mari şi celule gigante; nu se poate nega că această neoformaţiune specială a ţesuturilor tinde să umple chisturile. Celulele gigante ale pereţilor chisturilor se prezintă în mod cu totul particular, apărînd alături de elemente fibroblastice mari, puţin numeroase. Ele sînt analoge elementelor endoteliale. Aşezarea specială a nucleilor la periferie este foarte caracteristică, rămînînd o parte puţin clară în interior; astfel, nucleii au tendinţa să tapiseze periferia celulelor, pe cînd interiorul protoplasmei se retractă şi golul care se formează acolo este umplut cu globule acidofile.

Cred că nimic nu se opune ipotezei că aci avem de-a face cu o tendinţă anormală şi care nu ajunge la formarea de vase. Se poate observa aci îndeosebi o relaţie intimă între vasele sanguine şi producţia de sînge, astfel că, deşi sîngele format nu ia naştere în elementele acestor tumori, se poate admite că există o tendinţă către formarea de vase sanguine din partea elementelor proliferate. Putem urmări aceasta şi în alte părţi ale tumorilor, unde există o relaţie strînsă cu diviziunea celulară indirectă.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

O metastază bine circumscrisă a plămînilor, plecînd de la o tumoare angioplastică pulpoasă a regiunii inguinale drepte (pl. IV, fig. 25). Într-un ţesut cu celule fuziforme şi în parte fibros, se găsesc elemente foarte mari, printre care importante mai ales sînt cele care seamănă cu cele de origine ale vaselor (*Cv*).

Se deosebesc aci mai multe straturi : celulele cu nuclei foarte mari formează stratul parietal al cavităţilor rău delimitate. În interior se găseşte o reţea foarte subţire, în ochiurile căreia se află corpusculi acidofili care seamănă în parte cu eritrocitele. Din aceste formaţiuni pleacă muguri de celule gigante, prevăzute cu nuclei conglomeraţi.

Elementele celulare care se găsesc în ţesut sînt rotunde, fiind fără îndoială celule identice, dar care reprezintă diferite stadii de dezvoltare.

De exemplu : se găsesc într-o celulă mai mulţi nuclei coloraţi diferit : C^{I} este un element cu resturi de nuclei şi globule acidofile : în *k* se găseşte un element alungit, avînd o simplă placă ecuatorială şi un singur globul cromatofil în interiorul unei vacuole ; în k^{I}, o celulă arată o mitoză în y, pe cînd protoplasma este vacuolizată şi în formă de stea ; în interiorul vacuolelor sînt situate elemente acidofile ; în k^{II} există o formaţiune analogă, dar cu o mitoză neregulată ; în k^{III} este o mitoză în care nu se pot recunoaşte limitele celulare. Este o celulă mare, neregulată, cu nucleul împins la periferie şi cu interiorul ocupat de elemente roşii. Se mai găsesc mase protoplasmice foarte mari, cu vacuole confluente şi cu resturi de nuclei (C^{III}). Mai departe se recunoaşte încă în ţesutul bazal o aglomerare de mici celule foarte groase (*v*), care sînt probabil endoteliile proliferate ale vaselor mici.

Această tumoare este foarte instructivă, deoarece prezintă un mare număr de celule gigante şi formaţiuni care derivă din ele. Se recunoaşte mai întîi că celulele gigante sînt desigur elemente în care se găsesc exclusiv cariochineze şi elemente acidofile. Constatarea că formarea de vacuole şi de corpusculi eozinofili a avut loc probabil în acelaşi timp cu cariochineza este foarte interesantă, căci nu le putem considera ca o degenerescenţă. Forma şi dimensiunile celulelor, precum şi conţinutul lor, dovedesc că celulele gigante polinucleare derivă din mitoze multipolare sau neregulate. Îndeosebi formarea de spaţii particulare, în parte cu pereţii diferenţiaţi şi cu eritrocite în interior, precum şi cu muguri cu celule gigante derivînd tot din această celulă cu mitoze atipice este absolut convingătoare. Formarea mitozelor fără limite celulare precise este greu de interpretat. Ele duc probabil la formarea de elemente fibroblastice.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În fine, se poate urmări formarea de resturi mari protoplasmice, conținînd resturi de nuclei. Din această figură rezultă deci nașterea celulelor gigante prin mitoze multipolare, precum și formarea unor spații care seamănă cu lumenul vaselor, formate prin cariochineza celulelor gigante.

Planșa V, figura 26, reprezintă *o tumoare mare gelatinoasă și hemoragică, cu celule gigante, a regiunii retroperitoneale,* în raport cu periostul coloanei vertebrale, dar care nu atinge încă osul; afară de un țesut reticular cu ochiuri mari, se găsesc numeroase celule gigante foarte mari, în relație în parte cu rețeaua, în parte delimitate de spații sanguine (*b*).

Celulele gigante prezintă prelungiri neregulate, rotunde, formate din mase protoplasmatice, cu nuclei palizi, rotunzi și foarte mari, în parte cu corpusculi nucleari neregulați, răspîndiți sau formînd grămezi. În interior se găsesc vacuole și spații mai mari și goale. O celulă mai mică (*c*") pătrunde în spațiile sanguine: în vacuolele ei se găsesc eritrocite și fragmente roșii analoge. Nucleii sînt dispuși la mijloc, concentric. În *v* se găsește un capilar ale cărui elemente parietale sînt celule fuziforme, prezentînd cariochineze colorate în roșu; în interior se găsesc eritrocite de culoare mai închisă decît aceea a spațiilor sanguine care înconjură celulele gigante.

Această tumoare este greu de diagnosticat. Probabil că este vorba de o tumoare a corionului, în care plasmodiile polinucleare sînt înconjurate de spațiile sanguine. Totuși, aceasta nu e totdeauna suficient pentru a putea pune un asemenea diagnostic, mai ales dacă uterul și anexele nu prezintă semnele unei gravidități anterioare sau ale unei tumori. Pare să fie vorba mai mult de un fel de diferențiere a maselor de celule gigante, după cum ne-o arată modul de grupare al nucleilor și vacuolelor conținînd corpusculi. Nu s-a putut constata încă nimic sigur din punctul de vedere al genezei lor.

Planșa V, figura 27, reprezintă *o tumoare a coapsei, dar fără raport cu osul, conținînd celule gigante.* Tumoarea este dură și conține mici chisturi sanguine și părți roșii pulpoase. Acest țesut omogen, fibros și dur, prezintă celule fibroblastice mai mari (*c*). Se găsesc mai întîi mitoze în aparență libere (*k*), care contribuie la multiplicarea țesutului fibroblastic. Se mai găsesc în țesut mari celule izolate, rotunde, cu o structură în parte spumoasă, cu nuclei foarte mari (C^{I}), uneori doi nuclei, și cu globule roșii în interior (C^{II}).

Ceea ce atrage mai mult atenția sînt celulele gigante, foarte mari, în mare parte cu mitoze multipolare (*C*). În protoplasma lor se găsesc

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

numeroase vacuole cu globule acidofile de diferite dimensiuni. Se mai găsesc celule analoge (c^1) în spaţiile preformate şi în vase (v). În centru se găseşte o grămadă de nuclei de diferite mărimi, rezultat al unei diviziuni nucleare foarte neregulate, multipolare. În interiorul protoplasmei, în vacuole, se găsesc numeroase elemente acidofile.

Se recunoaşte de asemenea în această tumoare formarea celulelor tumorale prin cariochineză. Insistăm mai ales asupra mitozelor particulare ale ţesutului fibroblastic, căci aci, în interiorul maselor diferenţiate, fibrinoase, apar mari mitoze cu fusuri acromatice evidente, fără să se poată recunoaşte, adesea, protoplasma sau limitele celulare.

Astfel de mitoze se formează probabil din elementele fibroblastice foarte mari. Formarea nucleilor în celulele gigante prin mitoze gigante pare să fie sigură, deşi n-a fost constatată pînă acum, tot astfel ca şi relaţia dintre celulele gigante şi masele acidofile.

Se pune problema de a şti dacă aceste celule iau naştere exclusiv din elemente vasculare sau în parte şi din micile celule în aparenţă independente, adică din celule nefibroblastice, din poliblaşti.

Este sigur că cel puţin o parte din aceste celule gigante sînt situate în vase, dar nu se ştie bine ce devin, dacă ele înşile, descendenţii sau fragmentele lor, trec astfel în circulaţie, sau dacă ele contribuie la formarea ţesuturilor solide.

Planşa IV, figura 28, *reprezintă o metastază pulmonară a unui sarcom alveolar şi cilindromatos al sternului.* Metastaza pulmonară formează nodozităţi difuze, moi, medulare sau slăninoase, în parte hemoragice, în parenchimul pulmonar. Se recunosc aci septurile alveolare (s) ca şi micile vase pulmonare înconjurate de ţesut fibroblastic în proliferare. Epiteliile alveolelor pulmonare sînt în parte mărite şi descuamate. În alveole creşte şi pătrunde masa neoplazică sub formă de vase cu pereţii îngroşaţi şi coloraţi în roşu (v). În alveole *(A)* se găsesc în afară de acestea mase hialine cilindrice *(h)*, evident în raport cu pereţii vasului, avînd caracter cilindromatos. Celulele tumorale se găsesc situate mai ales în jurul pereţilor vaselor (p), deci ca peritelii, în parte sub formă de celule poliedrice, prevăzute cu nuclei mari şi numeroase mitoze, dar mai ales sub formă de glomeruli sau de plăci ecuatoriale. Masa celulară este limitată spre alveolele pulmonare de un fel de epiteliu, sau mai bine zis se recunoaşte aci o masă protoplasmatică în care se găsesc nuclei (t). Mai găsim mari mitoze multipolare (k^1) care pot servi probabil la formarea maselor protoplasmatice a celulelor gigante polinucleare (r).

Elemente particulare, de culoare închisă, rombice, sînt situate printre celulele tumorilor, fiind probabil în legătură cu formarea de elemente fibroblastice.

În această tumoare, cea mai caracteristică este protoplasma, simplă și omogenă; apoi mitozele groase ale unor celule care se găsesc în special la extremitatea vaselor hialine în proliferare. Este posibil ca aceste formațiuni particulare să aibă originea în aceste mitoze, ceea ce vom vedea de altfel în alte cazuri, respectiv că elementele hialine, mai ales cheratohialine și îndeosebi celulele perlelor epiteliale, se divid în așa fel, încît substanța hialină se găsește în interiorul elementului în plină mitoză. S-ar părea că aici celulele gigante se formează prin mitoze multipolare. Se constată însă foarte bine că proliferarea celulară poate duce în primul rînd la formarea unor mase protoplasmatice fuzionate, care se diferențiază apoi în celule.

3. CELULELE GIGANTE ÎN TUMORILE CARE SE FORMEAZĂ ÎN OS

Am arătat deja că, de la început, celulele gigante au fost studiate în tumorile oaselor și că ele constituie unul din caracterele tumorilor osului. Cum unele mieloplaxe sînt asemănătoare celulelor gigante care se găsesc în măduva normală a oaselor, autorii mai vechi credeau că sarcoamele cu celule gigante sînt caracteristice pentru os și considerau tumorile viscerelor cu celule gigante ca rarități. Klebs admite de asemenea această părere și nu cunoaște nici un caz, afară de cel al lui Virchow, în care formația tumorii nu ar fi de natură osoasă. Dar aici, ca și în alte cazuri, Klebs bănuiește că este vorba de metastaze musculare ale sarcoamelor măduvei oaselor, puțin dezvoltate și puțin frapante. Dar, în realitate, găsim și în sarcoame ale mușchilor celule gigante care derivă din sarcoplaste în proliferare. Mai există și limfoame proliferante cu celule gigante, asupra naturii cărora Klebs s-a pronunțat cu multă rezervă. Și noi am examinat un caz analog și nu ne îndoim că era vorba de o metastază medulară sau de o transformare medulară a ganglionului limfatic și a splinei, adică de un fel de pseudolimfocitemie medulară, întrucît țesutul ganglionului limfatic a fost transformat într-un țesut analog cu măduva oaselor, cu numeroase mieloblaste, mielocite și celule gigante. Într-adevăr, se poate admite că pentru multe tumori ale osului, celulele gigante sînt mieloplaxe, dar ne mai întrebăm care e originea lor. Sînt celule gigante prin corpi străini, osteoclaşti sau muguri vasculari? Derivă ele din oase şi tocmai din mieloplaxe sau, în fine, din alte celule speciale ale oaselor?

Cercetările noastre ne-au adus la concluzia că tumorile oaselor, ca şi celelalte tumori cu celule gigante, pot avea o geneză diferită. cum o arată descrierea următoare:

O tumoare alveolară în parte osificată a tibiei, avînd mărimea unui cap de copil, la un om de 30 de ani, şi *care progresase rapid.*

Tumoarea a fost extirpată fără mare greutate, dar limitele dintre os şi tumoare nu erau precise. Pe o secţiune transversală se găseşte un fel de structură alveolară, cu un schelet dur, în parte calcificat, analog cu ţesutul conjunctiv (pl. III, fig 22, *i*). În interiorul alveolelor se găsesc elemente foarte diferite: mari celule polinucleare aderente la pereţii alveolari; apoi, se mai observă un fel de epiteliu cu celule cubice de dimensiuni diferite şi cu nuclei foarte mari (c^{I}); în alte părţi, alveolele sînt căptuşite cu o masă protoplasmică, în care se află mici nuclei (c^{II}). De la pereţi pleacă mase protoplasmatice în măciucă cu nuclei mari şi nucleoli, formînd astfel adevărate celule gigante (c^{III}).

Ele se detaşează adesea de la pereţi şi rămîn astfel libere (c^{IV}). Se găsesc adesea unele aproape complet ocupate de figuri de diviziune nucleară multiple şi foarte complicate (c^{V}) şi se observă ici-colo corpusculi polari şi filamente acromatice. Este sigur că din aceste celule derivă, prin diviziune indirectă, alte celule gigante. Mai găsim acolo elemente poligonale analoge cu celulele epiteliale, cu nuclei mari şi mici umplînd lumenul. Vom reveni.

Aceeaşi tumoare, pe o secţiune longitudinală, prezintă o structură specială (pl. IV, fig. 29). Între ţesutul conjunctiv şi fibrele impregnate cu granulaţiuni calcare (*ca*), identificăm formarea de canale. În ţesutul conjunctiv se găsesc vase sanguine foarte dilatate, conţinînd sînge şi fibrină. Ele cresc de la centru spre periferie. Pot fi considerate ca formaţiuni endoteliale sau periteliale cu celule foarte mari şi pe cale de proliferare. Formaţiunile celulare esenţiale sînt în parte degenerate sau au fost înlocuite de mase hialine.

Aci e vorba probabil de tubi celulari sau de vase căptuşite cu celule poligonale sau cubice, avînd o protoplasmă granuloasă, nuclei mari veziculoşi şi nucleoli mari coloraţi în roşu.

Limitele celulare nu sînt totdeauna bine vizibile, de pildă în c^{I}, unde marile mase protoplasmatice căptuşesc pereţii. La extremitate, tubii sînt căptuşiţi cu o masă protoplasmatică cu celule gigante şi cu nuclei mari şi numeroşi.

În c^{III} se vede un mugure lateral cu celule gigante conținînd nuclei foarte mari și nucleoli.

Într-un alt loc, extremitatea tubului e ocupată de o mare celulă gigantă cu protoplasma vacuolizată și cu nuclei palizi, lobați, în parte segmentați. Mai ales la extremitatea tubilor se văd proliferări celulare importante, ca mitoze aplicate în parte la pereți, în parte libere și colorate în roșu, bipolare sau multipolare (k^{I} și k^{II}).

De aci pleacă evident elemente care umplu în parte tubii, mai ales celule foarte mari cu nuclei mari; în alte cazuri, elementele pereților înmuguresc, pătrunzînd în interiorul tubilor (c^{V}). Astfel iau naștere în parte celulele gigante rotunde cu grămezi de nuclei centrali (c^{VI}). Tumoarea seamănă în general cu o formațiune de tubi, cu numeroase celule gigante și numeroase mitoze, dar care nu seamănă cu mieloplaxele. Dimpotrivă, aci e vorba de o proliferare atipică de mari celule, probabil de origine endotelială, iar formarea de celule gigante este, natural, rezultatul marilor mitoze atipice. Nicăieri nu se găsește imaginea care ar putea fi considerată ca o segmentare directă sau o fragmentare directă sau indirectă, deși e vorba aci de o tumoare în parte osificată, care pleacă de la os și care ar putea fi considerată ca un osteosarcom, căci formarea celulelor gigante nu e identică cu aceea a osteoclaștilor sau mieloplaxelor.

Ea aparține formației speciale a tubilor tumorii și nu are analogie în osul normal. Nu se poate admite formarea de celule gigante cu corpi străini, căci nu se găsesc astfel de corpi. Numeroasele vacuole din celulele gigante sînt formate probabil din substanțe care s-au dizolvat, probabil din glicogen. S-ar putea admite, în definitiv, că infiltrațiile calcare ale țesuturilor care opun o rezistență, la proliferare, au contribuit cel puțin în parte la formarea de celule gigante, deși se găsesc deopotrivă celule gigante și în părțile necalcificate.

Ceea ce caracterizează tumoarea este deci proliferarea și înmugurirea ei evidentă, în relație intimă cu mitozele atipice multipolare.

Un epulis al gingiei maxilarului inferior cu proliferare rapidă ne dă un bun exemplu, într-un preparat proaspăt și necolorat, de celule gigante ale tumorilor osoase. Tumoarea, care e în legătură cu osul și pătrunsă de lamele de os, este bine circumscrisă și proemină în felul unei ciuperci. Ea este de culoare roșie-brună, moale, fiind formată în părțile mai tari de un țesut cu celule fuziforme și de lamele de os, avînd un strat mai bogat de osteoblaști, pe cînd în părțile mai moi se găsesc celule gigante într-o stromă analogă cu celulele

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

fuziforme (pl. VIII, fig. 42). Mai ales marile vase foarte dilatate sînt foarte instructive, ca şi spaţiile vasculare (*v*).

În aceste spaţii se găsesc celule gigante cu numeroşi nuclei centrali, apoi o protoplasmă vacuolară fără limite precise. În aceste vacuole se observă ici-colo eritrocite. Uneori în aceste spaţii nu se văd decît grupuri de nuclei înconjuraţi de o cantitate mică de protoplasmă şi de o masă de eritrocite, probabil resturi de celule gigante. Din loc în loc găsim celule gigante cu un spaţiu mare plin cu eritrocite (*gv*) şi cu o substanţă granuloasă.

Spaţii analoge sînt apoi ocupate în parte de foarte mari celule gigante (*g*). Ele sînt limitate de un contur sinuos sau în zig-zag, constituit de numeroase vacuole mai mari sau mai mici.

Alte spaţii au aspectul unor capilare dilatate, dar tapetate cu elemente fuziforme speciale, care trimit în parte prelungiri spre interior.

Aceste spaţii conţin şi eritrocite alături de celulele gigante. În interiorul lor se găseşte un spaţiu gol şi bine circumscris, care seamănă cu lumenul vascular şi este plin cu eritrocite. Această constatare ne arată că celulele gigante sînt situate în spaţii preformate, aflate în relaţie intimă cu sistemul vascular. Aci avem de-a face probabil cu muguri vasculari plecînd de la celulele endoteliale, care pătrund în spaţiile preformate, fără să se fi transformat totuşi complet în vase. Alte celule gigante sînt probabil proliferări strangulate ale mugurilor vasculari, poate de natură limfatică, şi care pot ajunge în aceste spaţii.

Trebuie să ne întrebăm acum dacă apariţia spaţiilor chiar în celulele gigante corespunde tendinţei către formarea de vase. Dar nu pot să mă pronunţ asupra faptului dacă eritrocitele care se găsesc în aceste spaţii s-au format pe loc. Nu e probabil cazul, căci corpusculii formaţi în acest fel sînt de obicei mult diferiţi de eritrocitele normale.

În orice caz, nu se găsesc leucocite în spaţiile sanguine. Aci nu se poate vorbi nici de celule gigante prin corpi străini, căci nu se găsesc corpi străini nici în celule, nici în jurul lor. Ele aparţin tumorii însăşi şi pot deriva din formaţiile mugurilor vasculari, după cum se poate bănui o geneză analogă pentru mieloplaxele normale (vezi Schäffer).

Aş vrea să menţionez încă *o tumoare cu totul aparte cu celule gigante, a regiunii submaxilare* şi care, în aparenţă, nu este în relaţii nici cu mandibula, nici cu hioidul, dar care e formată din fuziunea mai multor lobi.

Tumoarea avea mărimea pumnului și s-a dezvoltat la un om tînăr, mai întîi încet, apoi repede și mai difuz. În secțiune prezintă o structură în parte reticulară, în parte alveolară, de culoare galbenă-roșiatică sau chiar brună și de o consistență în parte cărnoasă, în parte medulară.

În regiunile mai moi, secțiunile ne prezintă o structură specială alveolară (pl. V, fig. 30). Se distinge mai întîi o stromă formată dintr-o substanță fibrilară albăstruie, înconjurînd celule a căror nuclei sînt aci uneori foarte mari (*f'*), cu nucleoli palizi; putem chiar recunoaște mitoze, elemente fuziforme în proliferare, care sînt probabil de aceeași natură (*k* și *k'*). Ar fi în realitate posibil să ne găsim în prezența unor spații în țesut, căptușite cu endotelii. În interiorul țesutului fibroblastic se pot recunoaște și celule care nu sînt probabil de natură fibroblastică, cu nuclei palizi și cu o protoplasmă violetă, bine circumscrisă.

Alveolele par să rezulte din proliferarea endoteliilor; se recunosc într-adevăr elemente care pleacă din pereți și se dezvoltă apoi formînd celule cubice și poligonale, cu nuclei vitroși și proliferînd prin cariochineză. O celulă în cariochineză este mai ales foarte interesantă prin conținutul său policromatic. În realitate, protoplasma acestor celule este transformată într-o rețea vacuolizată, în care sînt situați corpusculi rotunzi, de diferite mărimi și culori, de obicei roșii. Ceea ce ne izbește mai ales în aceste tumori sînt marile sau foarte marile alveole, umplute cu foarte mari celule vizibile chiar cu ochiul liber, și celule gigante. O astfel de celulă e vizibilă în *C*; vedem acolo o mitoză gigantă ramificată, formată din bastonașe duble conținînd corpusculi polari și raze foarte evidente.

Protoplasma acestor celule este de asemenea reticulată și conține mari fragmente colorate mai ales în violet și în roșu și foarte mici nuclei albaștri. În interior se găsește o rețea formată din mici bastonașe.

Celula (C^{I}) este mult mai mare și e formată dintr-o protoplasmă reticulară roșie-brună, avînd puncte nodale de unde pleacă fibre radiate. Se mai găsesc aci mari cavități rotunde conținînd corpusculi hialini formați în parte din bastonașe.

Nucleul acestei celule este caracteristic; se distinge o substanță bazală abundentă cu numeroase vacuole și în care apar globi violeți sau roșii.

c^{IV} ne prezintă o formațiune particulară; este un fel de celulă gigantă cu prelungiri protoplasmice lungi și groase. În interior se găsesc mai mulţi corpi coloraţi în roşu clar, de mărimea unui eritrocit. Pare să existe un raport între aceste celule şi celulele endoteliale. E sigur că nu este vorba aci de un conglomerat de celule, ci de celule foarte active. Aceasta rezultă din numeroasele mitoze ale celulelor gigante, cu corpusculi polari într-una din aceste celule şi este foarte interesant de văzut cum apar numeroase şi diverse formaţiuni hialine în această celulă pe cale de diviziune indirectă.

Nu este deci admisibil ca şi celula să fie în degenerescenţă; structura vizibilă a acestui nucleu corespunde unei transformări speciale, în care corpii roşii corespund cu nucleina şi nucleolii.

În ce priveşte formaţiunile deosebite în interiorul acestor celule, ele trebuie considerate ca produse ale activităţii celulare. Este vorba de corpusculi fuxinofili şi mai ales de mase acidofile. Micii corpusculi albaştri sînt probabil de natură mucoasă sau calcară. În interiorul cîtorva formaţiuni se produce o diferenţiere. E vorba în parte de glicogen şi de amiloid.

În orice caz, această constatare prezintă un oarecare interes, căci ne face să vedem în aceeaşi celulă cu o activitate celulară înaintată produse atît de diferite, asemănătoare cu cele ale vacuolelor digestive acidofile şi bazofile ale infuzorilor.

În ce priveşte locul pe care-l ocupă tumoarea, nu am constatat ţesut epitelial şi vacuolele trebuie considerate ca provenind din elementele ţesutului conjunctiv sau endotelial, astfel că formaţiunile gigante trebuie să fie considerate ca derivînd din aceste elemente, pe cînd formarea de celule gigante ar putea fi explicată printr-o tendinţă spre formarea de vase a acestei tumori, care ar putea fi considerată ca un sarcom alveolar cu celule gigante.

4. PĂRŢILE VASOFORMATIVE ŞI CELULELE GIGANTE ÎN MELANOSARCOAME

Am vorbit despre ele în mod sumar, dar revenim pentru a insista asupra rolului pigmentului în raport cu celulele gigante.

Pe cînd o mare parte din melanosarcoame iau naştere din celulele pigmentare diferenţiate sau din cromatofore, la altele se poate urmări bine dezvoltarea lor din elementele endoteliale şi periteliale, şi adesea o proliferare cromatoforică se îmbină cu una endotelială. Mai mult, participarea vaselor sanguine, mai ales a mugurilor vasculari şi a părţilor vasformative, este foarte importantă pentru formarea acestor tumori.

În contribuţiile mele la patologia pielii, în *Patologia* lui Ziemssen (1883), am arătat că o mare parte din melanosarcoame iau naştere din părţile vasculare şi că există o degenerescenţă pigmentară a vaselor în formaţie. În ce priveşte pigmentul, am constatat că în cazurile noastre nu conţine fier, dar trebuie să remarc că s-a putut constata trecerea de la pigmenţii conţinînd fier la pigmenţii care nu-l conţin. Unele tumori sînt caracteristice mai ales prin abundenţa vaselor dilatate pline cu eritrocite excesiv de palide şi pe cale de dispariţie. Dar asemenea constatări sînt greu de controlat, căci aceste eritrocite palide se descompun rapid prin metodele obişnuite de lucru şi formează granulaţii galbene sau cedează pigmentul lor celulelor vecine. Acelaşi lucru se petrece în timpul vieţii, astfel că endoteliile în proliferare sînt colorate sau pline cu un pigment granulos. Acest proces pare să producă deci o iritaţie specială formativă asupra ţesutului; el contribuie astfel la formarea tumorii.

Aceste formaţiuni atipice şi anormale ar putea fi considerate ca derivînd în parte din circulaţia generală. Dar nu s-ar putea exclude posibilitatea participării părţilor vasoformative cu formarea de eritrocite atipice sau mai exact, de globule colorate care fiind foarte trecătoare, formează pigmentul.

În preparatele foarte proaspete tratate cu acid osmic, se poate observa un astfel de proces, pe cînd în secţiunile în serie preparate în alt mod nu se mai poate recunoaşte prezenţa unor asemenea corpusculi.

Din acest punct de vedere ar putea fi considerate tumorile cromatoforice, mai ales nevii, cînd degenerează în melanosarcom; cromatoforele intră în proliferare, astfel că pigmentul lor produce apoi o iritaţie proliferativă asupra ţesutului şi mai ales asupra endoteliilor şi epiteliilor. După părerea mea, faptul cel mai important îl constituie formarea unui pigment iritant, care va trebui să ia naştere progresiv şi continuu şi care nu se va putea realiza decît printr-o proliferare a cromatoforelor sau a părţilor vasoformative anormale.

Astfel, nu se pune problema să discutăm dacă pigmenţii derivă din eritrocite sau dacă sînt de altă origine, cum pretind Heschel, Lücke, Kolaczeck, Ziegler etc.

Este vorba deci de formaţiuni care diferă de mugurii vasculari sau de insulele vasculare prin faptul că aci se dezvoltă în loc de sînge formaţiuni atipice colorate, în care compoziţia pigmentului diferă de aceea a pigmentului sanguin. Cred că în unele neoformaţii, mai ales în cavităţile noilor vase sanguine, iau naştere eritrocite, astfel că aci ca şi la embrion, partea centrală a insulelor sanguine se transformă în sînge, pe cînd partea periferică se transformă într-o membrană omogenă elastică. Eritrocitele tinere sînt mai întii palide, mai mari şi mult mai puţin rezistente decît cele vechi.

Dacă la un adult se formează vase noi, acestea sînt puţin rezistente şi eritrocitele care se formează în acelaşi timp se descompun rapid sau devin fragmente hialine palide, fiind repede înlocuite de altele care vin din vasele vechi. Am descris deja în alte sarcoame fenomene analoge.

Prin degenerarea procesului de formare a sîngelui, înţeleg o producţie excesivă a acestor formaţiuni, care se descompun foarte repede. Cunoaştem deja alte modalităţi de dezvoltare atipică a părţilor vasoformative. Astfel, de pildă, aceea a marilor spaţii sanguine ale angioamelor, apoi aceea unde se găsesc multe endotelii, endotelioame, în fine aceea cu multe elemente ale pereţilor vasului, sarcoame sau peritelioame. În melanosarcoame mai există în realitate, în afară de formarea atipică de sînge, şi mai multe alte atipii.

Predispoziţia la formarea anormală de pigmenţi are drept consecinţă şi proprietăţile lor chimice anormale, ca şi formarea rapidă de precipitate granuloase. La această predispoziţie se mai pot adăuga paliditatea eritrocitelor, aglomerarea lor în vasele tinere ale tumorilor, precum şi, în parte, formarea unor eritrocite tinere (Gussenbauer). Hiperemia înconjurătoare poate fi produsă de acţiunea iritativă a formaţiunilor pigmentare. Locul unde se găseşte pigmentul pledează în favoarea acestei păreri. Găsim totdeauna pigment în formele cele mai tinere, în celulele endoteliale foarte umflate, în micile spaţii ale pielii considerate în alte cazuri drept canale limfatice cu endotelii hipertrofice, dar care ar putea fi interpretate ca părţi vasoformative, apoi în pereţii şi în interiorul vaselor tinere ale tumorii şi, în fine, în mugurii vasculari şi în marile celule periteliale, care sînt adesea în diviziune indirectă şi conţin vacuole. Pigmentul apare de asemenea, cum se ştie, sub formă de coloraţie difuză. Un examen amănunţit permite să se recunoască uneori în spaţiile palide formaţiuni analoge cu eritrocitele alterate, dar care se decolorează sau se dizolvă rapid pentru a ceda pigmenţii, ţesuturilor din jur. Găsim adesea asemenea formaţiuni în celulele gigante. Nu negăm că alte celule, adică celulele epiteliale, pot produce de asemenea pigmenţi, a căror origine am descris-o deja.

Această chestiune ne interesează din punctul de vedere al celulelor gigante. De obicei nu se găsesc decît puţine celule gigante în melanosarcom, dar există cazuri în care aceste formaţiuni sînt frecvente şi contribuie la formarea tumorii. În aceste cazuri, celulele gigante sînt de origine diferită, cum am putut să constat într-o *tumoare melanotică alveolară provenind dintr-un nev*. Era vorba de o tumoare moale, de aspectul unei ciuperci, de culoare neagră şi cu diametrul de 3 cm, care progresase foarte repede; această tumoare era înconjurată de tumori mai mici. În centrul său se vede o pierdere de substanţă a epidermului, care este negru şi subţire. Tumoarea este prost circumscrisă în adîncime, căci pe o secţiune se observă că tumoarea suculentă, moale, colorată în negru, trece într-un ţesut pătat cu negru. Pe secţiuni colorate cu safranină, se recunoaşte un ţesut vascular bogat în fibroblaşti *(f)* şi înconjurat de celule gigante rotunde cu nuclei periferici conţinînd o cantitate mică de pigment. Ele nu par să aparţină tumorii propriu-zise, ci trebuie considerate ca celule gigante prin corpi străini (pl. VII, fig. 40, *v*).

Se recunoaşte ici-colo o proliferare extraordinară de fibroblaşti în acest ţesut bazal, formînd numeroase cariochineze; celulele sînt umplute cu un pigment negru granulos (f^1).

Printre acestea sînt unele care produc celule gigante cu mai mulţi nuclei şi a căror origine din fibroblaşti este uşor de recunoscut. Aceste celule mari devin uneori libere *(p)* şi se dispun atunci într-o masă neagră. Nu am putut să-mi explic de unde provine pigmentul în aceste celule. În aceeaşi tumoare se găsesc numeroase spaţii, care ar putea fi considerate ca spaţii vasculare şi de unde începe să se formeze pigmentul. Graţie acestor formaţiuni se poate recunoaşte o structură alveolară.

Să vedem mai întîi alveolele *(c)*. Aci se constată clar că celulele cu pigment formează spaţiilor un fel de dublură; ele se umflă mai tîrziu în mod piriform şi pătrund în interiorul spaţiilor; ele devin apoi libere şi voluminoase, formînd celule pigmentare gigante, cu cariochineze multipolare. E deci sigur că un fel de endoteliu se transformă aci în elemente caracteristice ale tumorii. Acelaşi lucru se petrece în lumenul vascular *(d)*, dar elementele pereţilor prezintă aci diferenţieri speciale. Se poate vorbi chiar de celule încapsulate.

Celula *(ce)* e mai ales foarte instructivă; este o celulă mare, neregulată, încă în legătură prin prelungirile sale cu pereţii. Protoplasma e pătrunsă de o masă pigmentară, dar în interior se găsesc doi corpi, ca nişte biscuiţi, nepigmentaţi, în stare de diviziune indirectă.

Celula *(ce')* conţine mase protoplasmatice palide, cu nuclei în diviziune. Ar fi greu să ne pronunţăm asupra importanţei acestei formaţiuni ; este vorba probabil de o papilă secţionată sau de o vilozitate în care se găseşte lumenul unui vas conţinînd eritrocite. Este interesant de văzut cum se comportă spaţiul perivascular *(pv)*. El e plin cu elementele proliferate ale tumorii. Aci se găsesc de asemenea numeroase mitoze şi mai ales muguri cu celule gigante prezentînd mitoze multiple încapsulate. Această tumoare este deci foarte instructivă, căci ne arată cum sub influenţa formării pigmentului, endoteliile sînt stimulate la o formare foarte activă cu concursul marilor mitoze atipice, cu cel al celulelor încapsulate şi cu cel al celulelor gigante care prezintă mitoze atipice. Problema de a şti de unde derivă în acest caz pigmentul, nu e bine lămurită. Vine din interiorul spaţiilor, adică din formaţiunile care au fost distruse şi al căror pigment a fost apoi acumulat în celule sau, în unele cazuri, din însăşi celule ? Aceste două posibilităţi nu sînt excluse, căci multe eritrocite normale sau masele capabile să producă pigmenţi sînt formate probabil din elementele în proliferare ale pereţilor care se transformă în insule angioplastice. Mitozele foarte numeroase ale acestor celule pledează în favoarea acestei concepţii.

În acest caz se poate admite deci că elementele sanguine s-au format în interiorul acestor celule gigante sau în marile celule în proliferare, dar care curînd, chiar în interiorul celulei, degenerează producînd pigment, pe cînd în alte cazuri aceste elemente rezistă încă puţin timp în vacuolele marilor celule, sau pot ajunge chiar în circulaţie. Nu este posibil de fixat o limită precisă mai ales între părţile vasoformative şi mugurii vasculari, între acelea care degenerează şi acelea care produc vase ; astfel se explică proliferarea abundentă şi producerea de metastaze, precum şi abundenţa sîngelui şi procesele de proliferare speciale ale vaselor.

5. CELULELE GIGANTE ÎN TUMORILE CORIONULUI

În afară de celulele gigante normale ale măduvei oaselor, mai găsim celule gigante în placentă. Găsim de asemenea celule gigante în neoformaţiunile placentare, ca şi în tumorile oaselor.

În ce priveşte importanţa şi originea celulelor gigante în placentă, părerile autorilor diferă. Fără a intra în multe amănunte asupra acestei chestiuni, ţinem să stabilim aci că în placentă *se disting mai multe forme şi categorii de celule gigante*. Se ştie că printre vilozităţile corionului şi părţile mamei se dezvoltă un ţesut special, *syncytium,* care își datorește formarea unor părți materne, probabil proliferărilor extremităților papilelor. Acesta formează o pătură externă protoplasmei vilozităților și este înconjurat de o zonă de bastonașe sau cili (pl. V, fig. 31). În realitate, această pătură nu este continuă și părțile ei subțiri prezintă îngroșări și nuclei numeroși și foarte măriți, situați unii lîngă alții *(sc)*, semănînd cu celulele gigante.

În alte părți este greu de deosebit o pătură de sincițiu și mi se pare sigur că pătura celulară a lui Langhans poate și ea să contribuie la înmugurire sau că epiteliile vilozităților produc celule gigante. Dar există un criteriu pentru a distinge aceste două feluri de celule. Elementele sincițiului conțin grăsime, epiteliile vilozităților conțin glicogen. Dar aceste conținuturi nu sînt totdeauna prezente în celulele în proliferare și adesea găsim în masa celulară și în formațiunile de celule gigante conținuturi sau formațiuni, care nu sînt nici grăsime, nici glicogen. Desigur că în placentă există celule gigante care conțin glicogen. Aceste împrejurări sînt valabile mai ales pentru mugurii celulelor gigante care au vilozități și pătrund în spațiile sanguine vecine; recunoaștem acolo și muguri vasculari.

Înmugurirea în placentă începe probabil prin proliferarea protoplasmatică (pl. V, fig. 31, *b*). Concomitent cu prelungirea mugurilor se formează nuclei *(b^{I})*. Ei pot să se separe prin strangulare și să conțină atunci elemente ale sincițiului și elemente epiteliale; în alte cazuri, mugurii sînt încă în raport, prin prelungirile protoplasmatice, cu vilozitățile *(b^{II})*. În interiorul mugurilor strangulați par să existe unele diferențieri. De pildă, în *b^{IV}*, o grămadă de nuclei a migrat la periferie, pe cînd în interior s-a format un spațiu gol mai mare.

Într-un alt mugure, nucleii s-au aranjat la periferie, pe cînd în interior există un canal, probabil cu formare de vase, care e însoțită de elemente ale țesutului conjunctiv *(v)*. Un alt fel de celule gigante se formează în interiorul vilozităților, în relație cu vasele. Ele se dezvoltă din mugurii vasculari și sînt însoțite de elemente mari.

Țesutul propriu al vilozităților este format dintr-o rețea celulară, în care se văd aceste celule mari ale endoteliilor sau celule vasoformatoare. Dar din aceste celule iau naștere apoi elemente endoteliale mai mari, precum și mari celule rotunde cu grămezi de nuclei centrali. Se mai observă că proliferările vilozităților s-au produs prin mitoze, cum se poate vedea în desene *(k)*.

În primul rînd vom descrie o *tumoare a ovarului de dimensiunea pumnului*, la o multipară de 30 de ani; această tumoare este, în partea sa moale, o masă roșie analogă cu o placentă hemoragică. Uterul este mare, suculent, mucoasa hiperemică, mobilă, colul dilatat, porţiunea vaginală tumefiată.

Ţesutul ovarului în proliferare este pătruns de numeroase leucocite polinucleare (pl. VI, fig. 33, *l*). Tumoarea este formată din mai multe compartimente fuzionate, mai mult sau mai puţin încapsulate, separate printr-un ţesut cu fibre foarte fine sau fin lamelat. Urmează apoi un strat, un fel de epiteliu, format din celule poligonale foarte mari, cu o protoplasmă spumoasă cu nuclei mari şi nucleoli roşii.

Între aceste celule sînt situate celule mai mari, adevărate celule gigante cu numeroşi nuclei centrali (*g*).

Unele din aceste celule (g^{II}) cresc spre interior în formă de muguri.

Tumoarea este formată mai ales din vilozităţi cu un conţinut vascular, tapetată cu celule mari printre care se găsesc spaţii ocupate de mari elemente palide.

În ce priveşte vilozităţile, ele sînt formate din vase care conţin sînge, dar mai ales multe leucocite polinucleare.

Pereţii vaselor sînt formaţi mai întîi dintr-o pătură endotelială de celule mari, precum şi dintr-o pătură fibroasă, în care sînt situate mari celule fuziforme.

Se vede apoi un fel de pătură endotelială formată din două feluri de elemente: 1) întîi un fel de epiteliu cilindric (*e*) sau cubic, cu o structură spumoasă, conţinînd probabil glicogen, uneori cu mai mulţi nuclei palizi, cu corpusculi palizi roşiatici; 2) deasupra şi între aceştia, se găsesc celule gigante cu nuclei de culoare închisă, mici şi strînşi (g^{II}). Este foarte greu de deosebit aceşti nuclei, căci formează o masă compactă nodoasă. În protoplasmă se recunosc granulaţii grase. Avem probabil de-a face cu elemente ale sinciţiului. Celulele gigante speciale par să se găsească într-o stare de diviziune nucleară; ele sînt situate pe şi între epitelii şi par a fi de aceeaşi natură.

Dar formaţiunile sinciţiului sînt greu de deosebit de formaţiunile epiteliale.

Nu este exclusă posibilitatea ca celulele k şi k' să derive din epiteliile vilozităţilor, deşi în acestea din urmă se produce o diviziune multipolară. Celulele k^{II} şi k^{III} mi se par foarte interesante. Ele sînt situate pe epitelii, dar se găsesc de asemeni în raport cu alte celule prin prelungiri; protoplasma lor roşie conţine grăsime. Celula conţine mai mulţi nuclei, sau cel puţin conturul nucleilor. Foarte interesant mai este faptul că aceste contururi sînt formate în realitate din filamente cromatice şi cariochinetice.

Este posibil să avem de-a face aci cu o masă formată din substanțe cromatice, semănînd cu streptococii, adică grăunțe duble cromatice sau mici bastoane ocupînd limitele nucleilor celulei ; este în orice caz o constatare rară și greu de explicat și pe care o putem interpreta în sensul lui Arnold ca o fragmentare indirectă.

Dacă vrem să considerăm vasele descrise mai sus și celulele vecine ca elemente ale vilozităților sau ale sincițiului, trebuie să interpretăm spațiile care înconjură aceste formațiuni ca spații sanguine, deși nu se găsesc aci eritrocite, ci celule gigante în stare de degenerescență, foarte palide, cu numeroase vacuole și cu prelungiri care trec într-un reticul palid *(g)*. Și ele sînt probabil de natură sincițială. În această parte a tumorii nu se recunoaște o structură celulară, ci numai șirurile de celule care corespund probabil proliferărilor epiteliului vilozităților *(e^1)* și printre care sînt situate cele mai mari celule cu mitoze multiple *(k^{II} și k^{III})*.

Deși nu mai încape îndoială că este vorba de o tumoare a corionului, trebuie să recunoaștem că elementele diferă aci esențial de elementele normale, că elementele sincițiale se găsesc într-o proliferare puțin comună prin cariochineze atipice, astfel că tumoarea este formată mai ales de celule gigante.

Și mai puțin clară este structura placentară a tumorii într-un *mare polip placentar,* a cărui bază pătrunde în pereții uterului. Și aci se recunosc, în afară de marile mitoze multipolare, mari celule epiteliale și numeroase leucocite polinucleare.

În toate aceste elemente am putut constata prezența glicogenului.

Diferitele părți ale tumorii indică o structură variabilă. În părțile mai moi, roșiatice (pl. VII, fig. 32), se recunoaște mai întîi o substanță intermediară, de structură fibroasă, gelatinoasă dar omogenă, în care se identifică de o parte celule fuziforme *(sp)* în parte subțiri și situate paralel *(sp^I)* limitînd crăpăturile, probabil de natură endotelială, și pe de altă parte, mari celule fibroblastice *(sp^{II})*. Leucocitele cu nuclei separați sînt situate în această substanță intermediară.

În acest țesut se mai găsesc elemente poligonale, cu protoplasma spumoasă (glicogen ?), cu mari nuclei palizi și cu mari nucleoli roșii.

Celulele sînt în parte mai mari, cu mai mulți nuclei. Ele se grupează uneori în coloane, uneori în tuburi, jucînd rolul elementelor mari tapetînd lumenul.

Între acestea nu se găsește nici o urmă de substanță interstițială, astfel că avem de-a face evident cu un epiteliu corespunzînd păturii cu celule Langhans. Se mai găsesc alte elemente mai mari, rotunde *(k)*, cu mitoze multipolare, corpi polari foarte evidenţi şi raze acromatice. Este important de constatat că singure aceste celule conţin mici globule albastre într-o reţea protoplasmatică cu ochiuri mari. Nu e sigur că numai aceste celule contribuie la înmulţirea elementelor epiteliale sau că este vorba de alte elemente menţionate. Se văd clar, în *c*, mase speciale de celule gigante avînd un diametru de 100—200 μ.

S-ar spune că este vorba de o grămadă de granulaţii eozinofile roşii sau de eritrocite modificate, dacă aceste elemente n-ar fi limitate de o membrană, dacă n-ar fi strict unite şi dacă n-am găsi acolo o cantitate de nuclei palizi care corespund unei celule mari. Este sigur că e vorba de o celulă mare, avînd un mare nucleu lobat şi alţi nuclei palizi, cu nucleoli roşii. În interiorul ei se văd cîteva celule mari cu mitoze şi figuri eozinofile şi, în fine, grăunţe albastre. Este încă un exemplu al unei celule gigante în care se găsesc alte celule mari a căror nuclei se divid indirect. Am susţinut deja cu o altă ocazie că aceste celule mari se pot dezvolta prin cariomitoză. În orice caz, este foarte important de a şti că unele celule se pot forma în interiorul marilor celule, chiar prin mitoze.

Dar ce înseamnă globulele roşii care umplu în mare parte marile celule? Mai este interesant de constatat că aceste mari celule sînt situate într-un spaţiu care ar putea fi considerat ca un lumen vascular. În *(l)* se vede prelungirea sa, pe cînd spaţiul însuşi e tapetat cu un fel de endoteliu *(e)*. Enorma celulă ar putea primi un mare număr de eritrocite şi chiar să se modifice în acelaşi fel cu polinuclearele provenite din afară.

Dar este totuşi surprinzător ca protoplasma celulelor să fie roşiatică, la fel cu corpusculii, astfel că nu este exclusă posibilitatea ca ultimele celule să se fi format chiar în interiorul celulei gigante. Este vorba deci de a examina aceste formaţiuni din punctul de vedere al conţinutului lor, adică al fierului pe care-l conţin. În realitate, în tumori se găseşte hemosiderină şi globule roşii care dau reacţia caracteristică a fierului, dar tocmai conţinuturile menţionate mai sus nu se colorează în albastru, cum o fac eritrocitele. Evident, corpusculii nu pot fi consideraţi eritrocite, bazîndu-ne pe o singură constatare, ca aceea din fig. 32; numai rezumînd numeroasele constatări ale acestei lucrări am ajuns la o asemenea concepţie.

Poate fi considerată de asemeni, cu toată absenţa sarcinei, ca o proliferare a corionului, *o tumoare difuză, viloasă şi hemoragică a uterului* la o femeie de 36 de ani, de mărimea unui cap de copil, cu extensie către partea dreaptă a bazinului, care cuprindea anexele și se întindea pînă la periost. În unele părți roșiatice, medulare sau gelatinoase, se văd net două feluri de țesuturi. Mai întîi benzi de celule sau celule mari poligonale, adesea cu mai mulți nuclei (pl. VI, fig. 35, *c)*. Celulele au o protoplasmă abundentă vacuolară, cu granulații albăstrui conținute în vacuolele protoplasmei. Nucleii sînt mari, veziculoși, cu mari nucleoli roșiatici. Aceste celule sînt situate adesea una alături de alta, fără substanță intermediară și par să formeze un fel de căptușeală inferioară pentru masele în proliferare. Mari celule gigante par să ia naștere din proliferarea acestor elemente. În aceste celule, nucleii sînt adesea aglomerați în grămezi mari, pe cînd protoplasma are structura elementelor menționate mai sus, care pot fi considerate ca provenind din stratul celulelor Langhans.

Diviziunea acestor celule se face, evident, prin mitoze; în m^1 se poate vedea o astfel de figură de diviziune. Este remarcabil că în celulele divizate, protoplasma conține globule albastre mai dezvoltate decît în celulele în repaus. Prezența mitozelor multiple *(m)* arată că e vorba de o înmulțire atipică și rapidă a celulelor și că celulele polinucleare se produc probabil prin figuri multiple. Într-adevăr, putem stabili o distincție între aceste două feluri de celule gigante cu granulații albastre, adică: celulele gigante cu nucleu mare, palid în centru și celulele cu nucleu mic, mai mult periferic *(*G^1). Deosebirea dintre aceste două forme depinde probabil de forma mitozelor și de împrejurări mecanice pe care nu le putem urmări mai de aproape. Celulele din acest strat trimit în parte perlungiri care se leagă de o rețea cu aspect palid, sau cu celule analoge, sau, în fine, cu alte elemente speciale.

Mugurii sau vilozitățile sînt de obicei goi și conțin o vacuolă cu leucocite polinuclare cu nuclei separați *(pl)*.

În afară de aceasta, mai găsim complexe celulare speciale care cer o descriere amănunțită. Este vorba de șiruri de celule sau rețele compuse dintr-o protoplasmă roșiatică *(p)*, apoi din prelungiri fine și mai groase *(pr)*. În protoplasma acestor șiruri se găsesc și globule roșiatice mai mici decît eritrocitele și care, necolorate, au aspectul galben lucitor.

În punctele îngroșate ale acestor prelungiri, se găsesc mitoze cromatice foarte închise la culoare, dispuse ca mătăniile, adică în direcția axei prelungirilor.

S-ar putea crede că e vorba de o parte vasoformativă sau de muguri vasculari. De remarcat că această protoplasmă conţine ici-colo cîteva leucocite.

Formaţia în mătănii a nucleilor este absolut caracteristică, ca şi protoplasma roşiatică.

Cum în realitate este vorba de celule absolut speciale, cu figuri de diviziune nucleară caracteristice, le putem descoperi şi în alte puncte ale tumorii. S-ar putea presupune că cea mai mare parte a acesteia se compune din spaţii care corespund într-adevăr cu formaţiuni viloase foarte mărite, unde se produc procese proliferative speciale.

Descoperim mai ales aci, în afară de numeroase leucocite polinucleare, procese multiple de diviziune celulară. În primul rînd, putem distinge trei elemente diverse, adică: elemente fibroblastice *(p^1)*, elemente cu granulaţii albastre şi elemente roşiatice.

Primele se întîlnesc foarte des în stare liberă şi în diviziune indirectă *(m, m')*, sau ca elemente fie mono- fie polinucleare, în stare de elemente parietale. Celulele roşiatice se deosebesc clar de cele dintîi, deşi par să existe forme de tranziţie. Celulele roşii formează şiruri sau reţele, aşa cum le-am descris mai sus; adesea ele formează mari mase alungite pe pereţii sau în interiorul vasului.

În p' se găseşte o asemenea celulă care pare să prezinte o stare de tranziţie între celulele cu granulaţii albastre şi cele cu granulaţii roşii, pentru că găsim în protoplasmă atît grăunţe fine albastre, cît şi globule roşiatice.

În afară de aceasta, celulele prezintă şi nuclei în mătănii *(Raupenkern)*, care par să caracterizeze un fel de diviziune celulară. Celula p'' are un aspect special. Este vorba în speţă, de un element mai mult fuziform, cu prelungiri fine şi globule roşii, care prezintă în interior o umflătură ca un mare nucleu în formă de mătănii *(Raupenkern)*.

S-ar putea crede că ne găsim în prezenţa unui vas cu eritrocite dacă n-ar exista această umflătură neobişnuită.

Celula p''' ne dovedeşte că nucleii în formă de mătănii sînt într-adevăr figuri de diviziune, pentru că găsim acolo doi nuclei cu filamente, de o simetrie radială şi diametral opuşi, aşa cum se observă în figurile cromatice ale mitozelor.

Deci, aci avem de-a face cu o celulă mare cu prelungiri şi cu globi roşii. Celulele pot de altfel să atingă o dezvoltare foarte mare şi să se aşeze lîngă pereţi *(p^{IV})*. Aci observăm fragmentul unui mare și vechi nucleu *(r)* și, alături, al unui nucleu în formă de mătănii, enorm, în centrul căruia se găsește un corp cromatic vag rotunjit.

În spațiile țesutului în proliferare se găsesc încă numeroase leucocite polinucleare, ca și fragmente roșiatice și mari celule poligonale speciale. Protoplasma omogenă este roșiatică, cu nuclei veziculoși, prezentînd pe pereți îngroșări nodoase cromatice *(ch)*.

Ne putem deci întreba dacă aceste formațiuni au un raport de geneză cu celelalte celule roșiatice.

Putem rezuma aceste constatări după cum urmează: este vorba de o proliferare viloasă, unde vilozitățile sînt tapetate cu un țesut epitelial cu celule poligonale, care se deosebesc printr-o protoplasmă cu granulații albastre; adesea în stare de mitoză. Simple sau multiple, aceste celule dau evident naștere la celule gigante. În interiorul vilozităților se găsesc celule speciale, cu figuri de diviziune nucleară specială, nuclei „în formă de mătănii" și o protoplasmă mai roșie, care se diferențiază formînd globule roșii.

Aceste elemente par să conflueze, formînd porțiuni vasoformative atipice. În interiorul vilozităților mai sînt numeroase leucocite polinucleare și fragmente roșii.

Dacă am considera aceste tumori din punctul de vedere al unei proliferări a corionului, am fi siliți să admitem, în loc de spații sanguine, formațiuni atipice de vase sanguine. Totuși nu este nimic sigur în ce privește problema de a ști dacă trebuie considerate ca elemente sincițiale.

În orice caz, celulele analoge cu celulele epiteliale sînt dezvoltate atipic și în stare de migrație foarte vie. Trebuie să menționăm mai ales granulațiile lor albastre, 'speciale, care contrastează mult cu culoarea roșie a celulelor cu nuclei în formă de mătănii. În alte puncte ale tumorii (pl. IV, fig. 36) nu găsim decît vase dilatate *(v)* și o rețea roșiatică cu leucocite polinucleare. În interiorul acestui țesut se văd ici-colo mari celule cu protoplasma spumoasă, în interiorul cărora mai sînt nuclei palizi, pe cînd centrul celulei este ocupat de mitoze atipice, de granulații polare evidente și de raze polare.

În alte puncte se găsesc mici elemente roșiatice *(c)* omogene, conținînd o configurație cromatică mică și densă, care are mai mult caracterul unui nucleu în formă de mătănii.

Este vorba probabil de o infiltrație inflamatorie, cu celule viabile ale tumorii, deși rare.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pentru moment le vom numi elemente cu granulaţii albastre, ale căror mitoze multiple şi atipice arată că ele contribuie evident la creşterea tumorii.

Puţin timp după această constatare, am observat *un alt caz analog, dar cu metastaze în plămîni*. Ele se prezintă mai ales ca chisturi sanguine conţinînd mase viloase.

Am reprodus din ele în planşa VI, figura 37, o parte caracteristică. Aci nu se mai văd adevărate vilozităţi ca în cazul precedent, ci mai multe şiruri de celule mari epiteliale analoge *(e)*, alternînd cu elemente fibroblastice *(f)* şi, între acestea, mase proliferative în măciucă *(k)*.

Între aceste şiruri şi aplicate către ele, se găsesc de asemenea enorme mase cu granulaţii de culoare închisă; de asemenea, grămezi de nuclei fuzionaţi *(s)*, unde protoplasma este ciuruită de mici vacuole neregulate, care conţin grăsime, cum se vede în preparatele proaspete.

Toate aceste formaţiuni sînt înconjurate de spaţii conţinînd elemente foarte diverse, mai ales leucocite polinucleare şi corpi vacuolari, ca şi mari celule cu protoplasmă roşie şi nuclei de culoare închisă, de asemenea nuclei în formă de mătănii *(c^{III})*. Între leucocite recunoaştem foarte des o reţea colorată în roşu.

Aceste elemente pot da loc la interpretarea următoare: şirurile epiteliale corespund cu stratul Langhans, marile mase protoplasmatice *(s)* cu elementele sinciţiale şi spaţiile *(H)* unde pătrund aceste formaţiuni, sînt spaţiile sanguine ale placentei. Totuşi, toate aceste elemente se prezintă sub forme atipice şi sînt greu de observat.

În ce priveşte elementele analoge cu elementele epiteliale, le-am putea considera ca celule deciduale; ele se găsesc într-o stare de proliferare neregulată, dar foarte activă; mitozele *(m)* constituie dovada.

Se produc elemente de mărimi diverse, cu protoplasmă spumoasă, care conţin glicogen, cu nuclei uneori foarte mari şi nucleoli roşiatici, adeseori cu mai mulţi nuclei.

Alături de ele proliferează şi un ţesut conjunctiv, ale cărui celule sînt disociate de infiltrarea leucocitelor. Ceea ce este mai ales interesant sînt mugurii mari, în măciucă, speciali *(k)*, compuşi dintr-o protoplasmă omogenă, cu formaţiuni cu totul speciale.

În primul rînd, formaţiuni de nuclei în formă de solzi, care sînt palizi către pedicul şi prezintă la extremitate o figură mare cromatică. Sînt probabil nuclei incomplet formaţi, care se leagă evident de figurile de diviziune nucleară ce se găsesc în apropierea pedicului. Este evident că proliferarea acestor muguri are loc printr-o diviziune atipică multiplă, izolată și nu printr-o mare mitoză multipolară ca în celelalte cazuri.

Aproape de pedicul se mai găsesc nuclei lungi ca în fibroblaști, ceea ce ne permite să credem că în acest caz avem de-a face cu o proliferare provenind din țesutul conjunctiv. Formațiunile care ocupă spațiul dintre șirurile celulare sînt foarte ciudate. Cea mai mare parte a spațiului este ocupată de leucocite polinucleare așezate în parte într-o rețea fină.

Printre ele se găsesc globi mari sau mase ovale *(c)*, prezentînd într-o masă fundamentală omogenă și roșiatică cavități circumscrise unde se găsesc grăunțe de un violet închis sau inele.

Corpi analogi vacuolați conțin în centru un fel de nucleu, care este totuși de o natură cu totul specială. El e format din nuclei de culoare închisă și de mărime egală, care se circumscriu fiecare în parte și posedă capsula de un violet palid. Alți corpi analogi, ca în c^{II}, au în centru un spațiu oval gol, înconjurat de un inel cromatic dens, cum se vede în fragmentările lui Arnold.

Aceste formațiuni par să fie de natură celulară, pentru că marile celule roșii cu nuclei în formă de mătănii, de culoare închisă, au o structură vacuolară analogă.

Pe de altă parte, acești corpi par să treacă în stare de fragmente roșii analoge, după cum e dovedit în c^{IV}. Aceasta poate fi considerată ca o celulă, unde corpul rotund, de un violet închis, prezintă un nucleu modificat în mod special.

Atragem în fine atenția asupra celulei c^{V}, care conține un corp mare roșu, avînd forma unui inel cu sigiliu.

Încercînd să interpretăm aceste formațiuni speciale, am înclina să credem în niște paraziți specifici dar nu este suficient să ne bazăm numai pe configurații deosebite, cum fac mulți autori, pentru a ne forma o convingere.

În realitate, cu puțină fantezie și bunăvoință, am reuși să construim și aci un ciclu de dezvoltare al unui parazit celular.

Pe de altă parte, este totuși sigur că e vorba de spații sanguine și de o tendință foarte pronunțată la înmulțirea și extensia acestora.

Culoarea acestor formațiuni și conținutul în fier al unora din ele lasă să se creadă că este vorba aci, cel puțin în parte, de formarea de vase și de sînge.

Dar trebuie să recunoaștem că în acest caz avem de-a face cu forme atipice absolut anormale și, singură, relația cu cazul precedent, unde protoplasma roșie și nucleii în formă de mătănii pot fi considerați ca neoformațiuni vasculare anormale, ne autorizează să dăm acestor formațiuni o interpretare analogă. Bineînțeles, sîntem departe de a putea da o explicație pentru fiecare formă.

N-am văzut nici o tumoare care, plecînd de la organele genitale masculine, să prezinte caracterul unei tumori placentare. De aceea nu excludem această posibilitate. Nu este mult de cînd s-au descris asemenea tumori. Dar e necesară o mare prudență la interpretarea acestor tumori cu vilozități.

În această privință, este foarte instructiv să studiem o tumoare hepatică, de aspectul unui adenom sau al unui adeno-carcinom.

Putem considera această tumoare ca derivînd dintr-o proliferare cu muguri a canalelor biliare. Ea proliferează apoi atît de repede sub formă de muguri celulari şi de şiruri celulare, mai ales ca mase sub formă de sincițiu, că rezultă nodozități circumscrise, care confluează, apoi degenerează şi suprimă complet țesutul hepatic.

Aceste nodozități par să derive dintr-o proliferare a vilozităților corionului, cu atît mai mult cu cît masele protoplasmatice ale celulelor gigante pătrund în spațiile sanguine sau sînt cel puțin înconjurate de ele.

Asemenea tumori pot fi uşor confundate cu tumorile corionului. De aceea am desenat o asemenea formațiune, asupra căreia vom reveni.

VII

CELULE GIGANTE ALE FIBRELOR MUSCULARE ŞI ALE ȚESUTULUI NERVOS

1. CELULELE GIGANTE ALE FIBRELOR MUSCULARE

Nicăieri nu se poate observa mai bine formarea celulelor gigante provenind din înmugurirea țesutului celular, ca în lucrarea noastră asupra miopatiilor [1]). Aci se observă foarte bine o crăpătură sau ramificații ale fibrelor, iar la extremitatea acestora apar îngroşări, cu dispariția striațiunilor şi înlocuirea acestora printr-o protoplasmă colorată unde se găsesc numeroşi nuclei, ca urmaşi ai nucleilor sarcolemului.

În diferite stadii de iritație se remarcă procese proliferative analoge, mai ales în cancerul limbii. Adesea am văzut țesutul muscular în stare de înmugurire bogată, sub formă de mase de celule gigante care se diferenţiază în parte în celule, contribuind astfel esenţial la proliferarea şi dezvoltarea tumorii. Dar stări simple de inflamaţie, mai ales cronice, în special sifilisul, tuberculoza şi lepra, pot da naştere de asemeni la o înmugurire cu celule gigante şi la o proliferare a elementelor musculare. De exemplu, am remarcat într-o *miocardită cronică* în urma unei nefrite cu insuficienţa cordului, focare inflamatorii ale peretelui ventriculului, şi împrejur vase, în vecinătatea cărora fibrele musculare ale inimii prezintă ramificaţii ale celulelor gigante, precum şi înmuguriri cu strangulaţiuni şi celule gigante. Acestea din urmă sînt adesea înconjurate de o parte periferică inflamatorie.

---

[1]) Babeş, *Studii asupra miopatiilor*, Ann. Inst. de Bacteriologie, tom II (N. A.).

Focarele perivasculare sclerotice cu celule gigante descrise de Aschoff nu sînt probabil, cele mai multe, nimic altceva decît focare inflamatorii cronice, unde celulele gigante, în urma unui proces scleros, sînt separate de fibrele musculare şi încapsulate în masa scleroasă. Faptul că celulele gigante sînt, în parte cel puţin, de origine musculară, e confirmat nu numai de constatările sus arătate, dar încă şi de poziţia periferică a acestor celule, precum şi de structura şi reacţiunea protoplasmei, apoi de felul nucleilor situaţi în centrul celulelor.

În general, focarul sifilitic şi tuberculos al miocardului este înconjurat de celule gigante musculare analoge şi uneori se poate foarte bine remarca acolo dezvoltarea lor printr-o fragmentare transversală a nucleilor musculari. În primul rînd, nucleii se umflă; ei devin mai închişi la culoare şi granuloşi; la limitele laterale ale acestora, se formează un oarecare număr de dinţături regulate, cu prelungiri filamentoase şi între aceste dinţături se operează diviziunea nucleilor.

E aci un proces analog cu cel pe care l-am descris pentru celulele gigante formate din fibrele musculare netede.

Dar mult mai evident e procesul formării celulelor gigante musculare în rhabdomioame, cum vom demonstra printr-un exemplu.

Vom aminti în primul rînd ceea ce se petrece în *fibrele musculare netede.*

În multe din publicaţiile noastre şi la reuniunea Asociaţiei naturaliştilor la Münich, am descris şi desenat constatări asemănătoare, mai ales pentru uter, după avort, într-un caz de moarte prin infecţie.

Vom da din nou această figură (pl. VIII, fig. 44). Aci avem de-a face cu un efect iritant produs de un bacil capsulat hemoragic şi care produsese necroze de coagulare ale pereţilor vasculari, exsudate fibrinoase, hemoragii şi proliferări ale celulelor musculare. Acestea din urmă pot fi foarte bine studiate într-o preparaţie colorată cu albastru de metilen şi eozină.

Ele debutează printr-o creştere şi o coloraţie roşie intensă a celulelor musculare m^{I}. Nucleul se măreşte la rîndul său, apoi se împarte în mai multe părţi (6—12) m^{II}, m^{III}.

Centrul celulelor musculare se măreşte în special, apoi devine din ce în ce mai roşu şi omogen. Acelaşi lucru se petrece pentru fragmentele nucleare care se măresc continuu (m^{III}, m^{IV}).

Fibra musculară apare în fine alterată ca un element fuziform, cu o bandă hialină ecuatorială şi nuclei mari dispuşi paralel.

În alte puncte, segmentarea nucleilor e urmată de o creştere extraordinară a celulei şi nucleilor iar celula se împarte apoi în 4—8 părţi, astfel că, pe fiecare segment, se formează un grup nuclear în formă de evantai. De aceea, fiecare segment pare să fie o celulă gigantă polinucleară specială (m^{V}). Procesul de dezvoltare şi de diviziune celulară poate fi atunci urmărit de aproape, adică se observă : că extremităţile elementelor fuziforme sînt situate la extremitatea seriilor celulare, astfel că seria celulară întreagă corespunde unui fus excepţional de dezvoltat.

E interesant de studiat modul de pătrundere al elementelor celulare în aceste vase sanguine. Se poate vedea în *i* cum un astfel de element cu nuclei distribuiţi în formă de evantai pătrunde în vasul sanguin *(v)*, de unde poate evident să fie transportat. Se poate conchide la originea celulelor în metastaze, după forma nucleului şi felul protoplasmei. În acest caz, am găsit celule gigante în capilarele pulmonare, pe care trebuie să le considerăm nu ca metastaze placentare, ci ca metastaze musculare.

În fine, în afară de elementele musculare în proliferare, mai există un ţesut conjunctiv proliferat *(tc)*, cu capilare tinere *(c)*. Se observă tot aşa de des acelaşi lucru în liomioame, mai ales în apropierea vaselor. Aci de asemeni găsim celule gigante care provin neîndoielnic dintr-o diviziune a fibrelor musculare. Mai recunoaştem de asemeni că înainte de toate fibra musculară se umflă, se măreşte la centru şi apare omogenă (material coagulat).

În acelaşi timp, nucleul se împarte în segmente analoge unor mătănii.

Acestea se dezvoltă apoi mult. Protoplasma se descompune în mai multe părţi şi fiecare parte cuprinde o masă de nuclei, o celulă gigantă.

Vom descrie acum *celulele gigante în rhabdomioame.*

2. CELULELE GIGANTE ÎN RHABDOMIOAME

La o femeie multipară, în vîrstă de 30 ani, se dezvoltă la originea corpului uterin o tumoare mai mult difuză, avînd o suprafață umflată și cărnoasă. Pereții uterului s-au destins și sînt foarte îngroșați ; au un diametru de 1$^1/_2$—2 cm. Partea periferică își păstrează structura, pe cînd aproape jumătate din partea care se îndreaptă spre interior e transformată în mod difuz într-o masă cărnoasă. Aceasta e moale, albicioasă sau roșiatică ; strălucește pe alocuri și prezintă o consistență moale. Seamănă astfel cu un țesut embrionar. Suprafața internă a uterului e mamelonată în toată întinderea sa în mod difuz și e acoperită cu granulațiuni cărnoase.

Dată fiind inegalitatea acestor noi formațiuni care conțin părți aproape encefaloide sau medulare și al căror suc este tulbure, diagnoza microscopică a fost nesigură, dar se bănuia că e vorba de o proliferare carcinomatoasă.

Examenul microscopic demonstrează că tumoarea se prezintă diferit. În unele puncte se văd țesuturi embrionare. Unele părți sînt scleroase sau cu celule mari și de un aspect sarcomatos.

În unele locuri se remarcă o hipertrofie a musculaturii uterului, iar vasele prezintă în același timp o proliferare endotelială. Din toate părțile se văd, după colorația obișnuită cu hematoxilină și eozină, mari mase neregulate rotunjite, de natură hialină. La un examen sistematic al tumorii, se vede la suprafață (pl. VIII, fig. 43) un țesut granulos cu celule fibroblastice, mici, rotunde sau alungite, pe cînd vasele sînt înconjurate de o zonă embrionară *(v).*

Printre aceste elemente, se găsește o cantitate de formațiuni roșiatice de formă ovală care conțin, mai ales în centru, nuclei alungiți *(ms^{II}).* Adesea nucleii sînt multiplii, astfel că aceste formațiuni dau impresia de a fi celule gigante, cu diametrul de 4—6 μ *(ms^{I}).*

Se remarcă uneori că interiorul acestor globi sau mase roșii provine din segmentările celulare ; astfel că protoplasma noilor celule e de asemeni roșie.

Pe lîngă aceasta, se mai remarcă uneori la periferia acestor mase o structură specială, o striațiune fină dar neregulată. Era imposibil de recunoscut în acest punct natura acestor formațiuni, dar noi am ajuns într-un strat mai profund, format dintr-un țesut aproape mixomatos *(s),* unde am găsit numeroase vase, mai ales artere. Masele roșii *(ms)* erau mai mult situate în jurul arterelor *(a)*, dar ici-colo şi în jurul unei vene. Distribuţia era radiată, sau forma straturi sau reţele în jurul vaselor.

La capăt, formaţiile erau mai alungite, fibroase sau în formă de coarde şi inserate la adventicea scleroasă a vasului. Adventicea forma un fel de reţea cu celule ramificate, legate între ele. Ele ocupau tocmai ochiurile reţelelor.

Un examen mai amănunţit permite să se constate că avem de-a face cu fibre fine (10—20 μ) şi multiple. Se remarcă în acestea, striaţiunea foarte caracteristică longitudinală şi transversală a fibrelor musculare.

Aceste fibre cu sarcolemă şi prevăzute la periferie cu mai mulţi nuclei sînt umflate la una din extremităţile lor şi formează mari mase hialine care conţin numeroşi nuclei formînd muguri musculari. Cînd aceştia se detaşează dau impresia de a fi celule gigante. E totuşi de remarcat că se reuşeşte rareori să se descopere aceste fibre striate, pentru că ele au pierdut caracterul de fibre musculare în cele mai multe fibre şi mase roşii.

Mai ales în profunizmea ţesutului muscular nou format se remarcă o dezvoltare cu totul atipică şi de un caracter alveolar (pl. VIII, fig. 46). În interiorul alveolelor, se văd mase roşii detaşate, care se prezintă ca celule gigante sau fibre conţinînd numeroşi nuclei. Remarcăm acolo un oarecare număr de cariochineze atipice şi neregulate. Celulele şi fibrele sînt perfect separate şi provin din aceste celule cu protoplasmă roşie al căror nucleu are adesea aspectul unei figuri cariochinetice (G).

În acelaşi timp, în jurul acestei mari mase, proliferează celule rotunde de un caracter mai mult endotelial, cu protoplasma uşor colorată în violet (e) şi probabil de o altă origine decît fibrele musculare.

Astfel ne explicăm de ce fibrele musculare, formînd stratificările superficiale sus arătate sau mase perivasculare, dau naştere, în unele puncte, unui adevărat ţesut alveolar, pe cînd alveolele sînt pline de produse atipice probabil de origine endotelială.

Stroma e formată dintr-un ţesut conjunctiv ondulat, amestecat cu fibre musculare netede disociate (*m*).

Acest ţesut alveolar pătrunde mai ales în profunzimea musculaturii uterului, pe cînd tumoarea se opreşte la limita musculaturii profunde: aci fibrele musculare striate sînt împrăştiate şi însoţesc vasele.

În aceste limite se remarcă (fig. 43) vase dilatate (*e*) cu proliferări endoteliate sau periteliale şi o pătură scleroasă (*scl*) care desparte tumoarea de musculatură. În celulele musculaturii netede, nucleii sînt măriţi (*m*).

3. CELULELE GIGANTE ALE SISTEMULUI NERVOS

Şi celulele nervoase ca şi elementele nevrogliei pot forma în unele împrejurări celule gigante.

Nu vom vorbi de marile elemente ale circumvoluţiunilor centrale, dar de adevărate celule gigante, polinucleare, astfel cum le-am descris în ganglionul lui Gasser, în „Presse médicale" nr. 75 din 1900.

E vorba evident de formaţiuni normale pe care le-am remarcat prima dată la cîinii turbaţi; dar alţi autori şi eu însumi le-am găsit mai tîrziu şi la cîinii tineri, sănătoşi, în alte celule ganglionare. E vorba deci de mase protoplasmatice considerabile, de o structură identică cu aceea a celulelor ganglionare, cu mai mulţi nuclei, dar prezentînd numeroase prelungiri celulare.

Masele protoplasmatice sînt înconjurate de un spaţiu pericelular comun. Ele sînt rotunde sau lobate şi conţin elemente cromatice distribuite în acelaşi fel ca în celulele nervoase izolate.

Se mai găsesc celule nervoase gigante izolate, care par a fi detaşate de marile mase celulare, puţin distincte şi mai ales la periferie, se poate recunoaşte că aceste prelungiri corespund cu o oarecare parte din protoplasma care conţine nucleii.

S-ar putea deci presupune că ne găsim în prezenţa unei fuziuni a celulelor nervoase. Dar s-ar putea încă interpreta aceste constatări spunînd că s-au format din mase mai mari protoplasmatice tinzînd la diviziune, pentru a ajunge la o diviziune completă. În orice caz, ultimul mod de a vedea corespunde mai mult constatărilor noastre.

E mai ales puţin probabil ca celulele nervoase să se fi format şi strîns unele aproape de altele, că s-a putut produce o fuziune a acestora, pe cînd nimic nu se opune ipotezei că celulele tinere nervoase se înmulţesc excepţional în acest caz într-un mod atipic, că devierile ar forma o singură celulă sau o celulă incomplet divizată.

Sîntem totdeauna siliţi să admitem că, în urma funcţiunilor sale, există o tendinţă de diferenţiere dar nu de fuziune, căci nu s-a putut niciodată remarca o fuziune celulară la animalele superioare.

Aceste celule gigante nervoase sînt reprezentate în planșa VI, figura 54. Se văd aci grupe de celule nervoase, ca și celule nervoase izolate (*g*) și, ici-colo, mase protoplasmatice (G, G^I) care se pot neîndoielnic considera ca celule gigante... înconjurate de un țesut conjunctiv. Colorația și distribuirea arată de asemenea și în mod neîndoielnic că avem aci de-a face cu celule nervoase.

Figura 55, planșa VI, arată o parte din ganglionul lui Gasser care aparține unui cîine mort de turbare. Se văd foarte bine, lîngă un țesut fibros cu celule mici, vase (*v*) și elemente de nevroglie și nervoase. Acestea din urmă sînt normale sau confluente, formînd celule gigante.

Vasele conțin elemente polinucleare mai numeroase decît în stare normală și sînt înconjurate de mai multe celule de origini diverse, din care o parte dau celule plasmatice. Recunoaștem acolo un țesut fibros al capsulei și, în apropierea acesteia, se găsesc numeroase celule cu granulațiuni metacromatice (*m*).

Celule analoge colorate, cu prelungiri (m^I), sînt probabil de natură nervoasă. Se văd foarte clar două feluri de celule nervoase, de culoare închisă, cu granulațiuni strînse, cu nuclei mici, de obicei periferici și cu vacuole (g^I), precum și elemente mai mari, palide, cu un reticul colorat și cu un nucleu în general mai dezvoltat, situat în centru (*g*). La locul acestor elemente, se observă multe mase celulare mai mari (G), care sînt de asemenea înconjurate ca și celulele nervoase, de un spațiu pericelular.

Ele au de obicei caracterul celulelor mari reticulate. Elementele sînt rotunde și au un contur precis. Conțin, la distanțe aproape regulate, nuclei de culoare clară, cu nucleoli roșiatici. Nu se poate recunoaște nicăieri o diviziune a celulelor sau cel puțin o indicație a unei astfel de diviziuni, astfel că avem de-a face fără îndoială cu formațiuni de celule gigante.

Această constatare e cu atît mai specială, cu cît celulele nervoase nu se găsesc decît rareori în stare de proliferare sau de diviziune.

Se poate deci declara că avem de-a face cu formațiuni de celule gigante care corespund probabil unei funcțiuni speciale. Cum se găsesc astfel de celule și în ganglioni în stare normală, e evident că avem de-a face cu celule gigante de natură nervoasă.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pe lîngă aceasta, există celule nervoase care derivă din proliferarea celulelor nevrogliei, căci le găsim în proliferările cronice şi nevroglice ale tuturor speţelor.

Mai interesante şi mai frecvente sînt celulele gigante în tumorile sistemului nervos central. Am avut mai ales ocazia, în ultimul timp, să examinăm o tumoare ependimară a creierului şi a măduvei spinării, unde am găsit celule gigante speciale. Iată cazul:

Iancu Safir, în vîrstă de 33 ani, mecanic, s-a prezentat la 21 februarie 1902 la secţia de medicină internă a spitalului Colentina din Bucureşti (dr. Urlăţianu, medic şef). Bolnavul era foarte slab şi se plîngea de violente dureri de cap, localizate mai ales la partea posterioară. În acest loc primise o lovitură cu o piatră, cu cîteva luni înainte.

În timpul şederii la spital, bolnavul a fost adinamic, cu ceafa imobilă şi cu o sensibilitate foarte vie la cap. În plus, avea şi un nistagmus şi sughiţuri continue, precum şi o încetinire în mişcările pleoapelor superioare. Pupila stîngă era dilatată. Avea frisoane şi o dificultate de a vorbi, ca şi cum ar fi fost paralizat. Nu putea să-şi exprime gîndul decît cu foarte mare greutate şi nu arăta decît apatie faţă de cei dimprejur. Urina şi defeca involuntar. În lichidul cerebrospinal extras prin puncţie lombară, am găsit foarte puţine leucocite, puţine endotelii şi multe hematii. Diagnosticul clinic era nesigur. Era o meningită cronică sau un ramolisment cerebral?

Bolnavul muri la 1 mai 1902. Autopsia practicată la 3 mai a permis să se constate următoarele:

Cadavrul e de mărime mijlocie, slab, palid; ploapele inferioare contractate, pupilele uniform dilatate. Calota craniană îngroşată, faţa internă este boselată, neregulată. Diploe este anemiat. Meningele puţin injectate. Circumvoluţiunile convexităţii sînt foarte aplatisate, iar *gyri* au dispărut aproape complet, ceea ce trebuie atribuit desigur unei compresiuni intracerebrale.

Centrele au un aspect special. Corpul striat e complet aplatisat şi prezintă la suprafaţă lobulaţiuni; în interiorul său se găsesc focare confluente, gelatinoase, cenuşii sau cenuşii-roşiatice.

Ventriculul al patrulea este de asemenea roşu şi prezintă numeroase nodozităţi aplatisate, astfel că nu se mai poate distinge configuraţia sa.

Chiasma nervilor optici este înconjurată de mase gelatinoase. La baza creierului se găsea o tumoare difuză care, plecînd de la chiasma nervilor optici, urma linia de mijloc şi trecea la dreapta, ocupînd regiunea infundibulului pînă la oculomotorul drept şi acoperind în special pedunculul drept. Tumoarea se întinde în acelaşi timp în ganglionul optic şi talamus.

Tumoarea are o lungime de 5—6 cm şi [o lăţime] de 4—5 cm de la linia mijlocie la stînga. Ea e difuză şi apare sub forma unei infiltraţiuni a meningelor şi creierului. Este albă, medulară sau gelatinoasă, puţin dură pe alocuri; vasele superficiale sînt injectate.

Protuberanţa şi faţa posterioară a pedunculelor sînt aplatisate; prima e comprimată de tumoare (nistagmus); la genunchiul capsulei interne există un focar apoplectic. Creierul este ramolit. Vasele sînt subţiri. *Subiculum* este umflat şi, de la suprafaţă pînă în profunzime, este ocupat de un focar gelatinos de ramolisment care se întinde îndărăt pînă la locul principal posterior şi invadează şi cornul lui Ammon.

Secţiunea la nivelul tumorii ne arată ţesutul conjunctiv mai palid, dar încă de recunoscut. Apoi vin mai multe focare hemoragice rotunde în profunzimea lobului frontal şi apoi zona de ramolire. În centrul acestui focar există un mare focar necrotic, galben şi neregulat, înconjurat de partea cea mai masivă a tumorii. Aceasta e constituită dintr-un ţesut alb-roşiatic, umed, puţin transparent, care se întinde pe meninge şi înveleşte chiasma şi pedunculii. Masa tumorii e aci albă-cenuşie, moale, gelatinoasă, cu părţi dure.

Protuberanţa e palidă, piramida stîngă e aplatisată, mai mică, atrofiată, albă la centru, transparentă şi cenuşie la periferie. Masa neoplazică este situată în ventriculul al patrulea unde s-au produs mici hemoragii.

Centrul corpului denticulat nu e alb, ci e ocupat de mici hemoragii. *Septun pellucidum* şi ventriculul mijlociu sînt ocupate de mase neoplazice.

Avem de-a face aci cu o modificare profundă a ependimului şi a ţesutului subependimar ca şi cu o formaţie neoplazică. Ependimul are uneori grosimea de 1/2 cm. Dar pe cînd ependimul e modificat în mod difuz, partea profundă a ganglionilor e în parte intactă.

Tumefacţia la subiculul cornului lui Ammon lasă să se bănuiască existenţa unei hemoragii cu ramolire, dar celelalte constatări demonstrează că avem de-a face cu o tumoare difuză, care se întinde de la bază şi de la lobul temporal pînă la limita lobului posterior; creierul e ocupat aci de o masă moale cu hemoragii şi chiste de ramolire.

E vorba acum de a şti de unde a provenit tumoarea. Fără îndoială din ependim, căci există aci peste tot o serie de proliferări, de la forma vegetaţiilor ependimare mai mult dure, pînă la forma de tumoare proeminentă, confluentă. E vorba deci de o *neurogliomatoză difuză ependimară,* care s-a întins în lobul temporal stîng.

În acest caz s-au observat puţine semne clinice izbitoare, cu toate marile modificări ale creierului. Sinusul romboidal era aproape în întregime distrus şi înlocuit cu o masă neoplazică. Deşi autorii sînt de acord că leziunile puţin pronunţate ale ventriculului al 4-lea duc la moarte, am găsit în acest caz alteraţiuni înaintate, cărora bolnavul le-a rezistat mult timp.

Aceasta este de atribuit, după părerea mea, faptului că viaţa bolnavului nu depinde de localizarea leziunilor ventriculului al patrulea, ci de rapiditatea de creşterea a tumorii şi de natura sa (căci în gliomatoză, conductibilitatea nervoasă nu e în întregime suspendată), precum şi de timpul necesar pentru ca tumoarea să distrugă centrii importanţi pentru viaţă.

O secţiune în proliferarea roşiatică, gelatinoasă, în parte encefaloidă a ependimului, arată următoarele: în primul rînd, se vede (pl. VI, fig. 45) un ţesut palid, probabil necrotic, compus din mari celule stelate cu numeroase prelungiri (*m*), între care se găsesc mase granuloase palide, care sînt probabil rămăşiţe de elemente nervoase, pe cînd reţeaua celulară corespunde evident unei proliferări nevroglice. Acest ţesut e necrozat şi înconjurat de o protoplasmă voluminoasă, ca şi de mase nucleare (c^1). Evident că avem de-a face aci cu formarea de numeroase celule gigante cu corpi străini, care învelesc masele necrotice. Dar, pe de altă parte, ele se dezvoltă sub formă de muguri care constituie astfel o parte importantă a tumorii. Evident, elementele celulare sînt cele care formează aceste celule gigante, pentru că necroza nu e în stare să provoace formaţiuni celulare şi nucleare aşa de abundente. Cu alte cuvinte, nu e suficient de a vorbi, pentru aceste tumori, de celule gigante cu corpi străini, pentru a le lua caracterul lor specific neoplazic. Într-adevăr, în unele tumori mai ales, aceste elemente au o mare predispoziţie să se grupeze în jurul unui corp străin şi să prolifereze apoi independent sub formă de mase cu celule gigante. Aceasta este foarte clar în cazul prezent, căci numeroase mase şi muguri cu celule gigante trec din ţesutul necrotic în tumoare şi devin apoi ele însele libere, sub formă de şiruri şi insule celulare.

În restul tumorii mai recunoaştem elemente de nevroglie palide, hipertrofice (n^1), în jurul cărora sînt aşezate numeroase mase nucleare şi celulare. Deşi nu e absolut sigur că celulele nevroglice participă la formarea tumorii, nu putem totuşi să le exceptăm, pentru că, în alte puncte, proliferarea ependimară e evidentă, parţial sub forma unei proliferări nevroglice, dură sau moale, cu incluziuni epiteliale, apoi pentru că masele necrotice sînt compuse dintr-o abundentă proliferare nevroglică. Masa principală a tumorii în proliferare este totuşi de natură conjunctivă şi aceasta rezultă mai ales din raportul intim care există între elementele în proliferare şi elementele vaselor.

Afară de vasele cu pereţi mari (*v*), remarcăm altele cu pereţi subţiri, conţinînd nuclei măriţi (*v'*). Alte vase prezintă o proliferare evidentă a endoteliilor cu cariochineză (*k*) şi cu muguri vasculari compuşi din elemente ale ţesutului tumorii (*v*). Mugurii cu celule gigante analoge (*c*) se găsesc în apropierea marilor vase.

În alte puncte remarcăm o modificare celulară neoplazică a vasului, unde endoteliile dau probabil elementele tumorii. Ca ţesut formînd baza tumorii, putem remarca un ţesut cu fibre subţiri, cu numeroase elemente fuziforme foarte mari, dar care sînt aşa de strîns legate de micile vase, încît nu credem că facem o greşeală dacă deducem că sînt părţi vasoformative. Avem deci evident de-a face cu *o formaţie sarcomatoasă şi angioplastică care apare în locul unei nevroglii degenerate*, suprimînd-o prin producţia de numeroase celule gigante. Cu totul speciale sînt, în această tumoare, mitozele gigante (*k'*), care dau desigur naştere celulelor gigante. Este greu de interpretat alte elemente ca celule gigante, dar le putem considera ca rezultatul unei proliferări celulare anormale.

Aceste elemente amintesc mai întîi ca în c^{IV}, incluziuni parazitare, semănînd oarecum cu *actinomyces*, dar pe care nu reuşim să le descompunem în elemente în măciucă şi radiate. Mai caracteristice sînt formaţiunile roşii din c^{II}, în care se găsesc măciuci şi nuclei radiari sau resturi de nuclei.

Masa rotundă din c^{III} e uşor de interpretat: masele roşii sînt situate lîngă nuclei şi lîngă grăunţele violete omogene. Este, fără îndoială, un element angioplastic atipic, pe care l-am descris şi în alte sarcoame. Se poate considera această tumoare ca o vegetaţie gliomatoasă difuză a regiunii ventriculului cu proliferări sarcomatoase ulterioare ale vaselor, în care proliferarea celulelor gigante ar putea fi interpretată ca fiind în relaţie cu degenerarea primului ţesut şi cu împiedicarea proliferării angioplastice.

Am desenat aproape de figura mare încă o mitoză gigantă, în care am figurat cu diferite culori forma mitozelor la diferite niveluri.

Trebuie să admitem aici că figura cromatică are forma unui H (*a*) cu cîteva ramificații la extremitățile libere; la un nivel mai adînc, se găsește o figură reprezentînd o stea, ale cărei raze sînt dublu granulate și au terminațiuni în măciucă (*b*, *c*,); această figură, în adîncime, se transformă tot într-un H (*d*).

În măduva spinării, tumoarea se continuă mai puțin în jurul canalului central decît la periferie, sub forma unei proliferări a pereților vasului, cu celule mici.

E vorba aci de celule mononucleare rotunde cu nuclei veziculari, care se pot abia deosebi de o proliferare inflamatorie, căci de la periferia tumorii ele se întind pretutindeni în țesuturile vecine, sub forma unei proliferări analoge.

VIII

CELULE GIGANTE DE NATURĂ EPITELIALĂ

Epiteliile sînt adesea stimulate la formarea de celule gigante, mai ales în tumorile epiteliale și în inflamațiile cronice, cu deosebire în vîrsta tînără. Am descris de mult astfel de formațiuni în sifilis și, în același timp, am arătat că era vorba aci de o înmugurire a tubilor glandulari sau a altor formațiuni epiteliale; înmugurirea cu formarea anormală de muguri care provin din glande, poate deci produce celule gigante.

Pare mai ales că și în dezvoltarea normală a glandei se pot găsi astfel de formațiuni de muguri cu o diferențiere ulterioară către formarea de elemente tinere glandulare. Astfel, în regenerarea epiteliului corneei, s-au descris formațiuni epiteliale burjonante (Baumgarten). Dar ne vom ocupa numai de cazurile patologice care conduc la formarea de celule gigante.

Am desenat mai întîi, în planșa IX, figura 47, *o formație de muguri în ficat* la un copil de 14 ani, *atins de ciroză probabil de natură sifilitică*. Se recunoaște în *f* o înmugurire fibroasă și fibroblastică a țesutului conjunctiv care se găsește la periferie, ca și în centrul lobului. Formațiunile de țesut conjunctiv se întind și între lobulii ficatului; celulele ficatului sînt în înmugurire, deoarece în trabecule nucleii se înmulțesc și se așază la periferie, astfel că la mijloc, apare un spațiu lipsit de nuclei formînd chiar un canal (*b*). Într-un loc se recunoaște clar că o masă protoplasmatică în măciucă, avînd trabecule, burjonează și că aci nucleii se înmulțesc repede, astfel ca să formeze muguri cu celule gigante (G). Aceștia pot să

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

se detaşeze şi se formează astfel celule gigante izolate cu nuclei împrăştiaţi sau formînd o grămadă centrală de nuclei (*G'*). Aceste formaţiuni de celule gigante sînt însoţite de o dilatare a vaselor sau chiar de o ruptură a pereţilor acestora, astfel că celulele gigante sînt înconjurate în parte de un ţesut fibroblastic sau de un ţesut format de pereţii vasului, sau chiar, în mare parte, de spaţii sanguine (*B*).

E evident că nu orice proliferare poate produce celule gigante, dar în general aceste formaţiuni nu sînt rare în iritaţiile ficatului. Pare că în acest caz abundenţa în vase sanguine ca şi modul de înmugurire sînt de o mare importanţă, adică: cînd iritaţia produce o înmugurire regenerativă intensă, se găsesc astfel de formaţiuni înmugurinde. Această constatare dovedeşte că celulele gigante pot evident să provină din înmugurirea directă a trabeculelor ficatului. Nu e vorba probabil aci de celule gigante cu corpi străini, căci protoplasma e în general omogenă şi devine puţin roşiatică; vacuolizarea fină caracteristică, ca şi limitele marginale roşii lipsesc; celulele acestea nu conţin corpi străini, ele conţin la periferie picături de grăsime.

O altă tumoare prezintă un aspect şi mai surprinzător: *este o tumoare mai difuză a ficatului*; ea seamănă cu *un adencarcinom cu celule gigante*. Ţesutul ficatului este complet ocupat, este comprimat de noduli mai mari sau mai mici, în parte fuzionaţi, galbeni sau bruni; dar se poate uşor recunoaşte că înşişi nodulii sînt formaţi dintr-un ţesut al ficatului, cu părţi în proliferare de o mare întindere. Se recunoaşte în realitate în părţile unde ţesutul este mai puţin comprimat sau dislocat, că sectoarele acinilor sînt prevăzute cu foarte numeroşi nuclei, ca în figura precedentă, şi că celulele trabeculelor ficatului sînt foarte îngroşate, avînd o protoplasmă roşiatică omogenă şi nuclei neregulat aranjaţi şi foarte împrăştiaţi.

Masele protoplasmice ale sinciţiului se împart în segmente rotunde care au toate caracterele celulelor gigante; în interiorul acestora se recunosc capilare biliare anormale, pe cînd la periferie se recunosc nuclei aşezaţi în şiruri regulate. În acelaşi timp, vasele intralobulare se dilată, astfel că celulele gigante înoată direct în sînge şi dau impresia de celule ale corionului sau de mase de sinciţiu ale corionului. Se observă apoi că un grup din aceste elemente în stare de înmugurire înlocuieşte restul ţesutului ficatului şi pare înconjurat de o capsulă formată dintr-un ţesut conjunctiv şi din resturi ale ficatului.

Credem că avem de-a face cu elemente eterogene care au o mare asemănare cu vilozitățile corionului și mai ales cu tumorile sincițiului; numai un examen amănunțit poate duce la interpretarea adevărată a relației acestor celule gigante și a maselor protoplasmice cu țesutul normal al ficatului.

În planșa IX, figura 48, am desenat o parte a unui astfel de nodul. În *v* se recunoaște un mic vas la limita nodulului, acesta conține sînge și o celulă gigantă ovală, avînd la periferie o structură vacuolară, formată prin introducerea de picături de grăsime. Protoplasma e de altfel omogenă și roșiatică. La periferie se găsesc nuclei rotunzi care conțin un nucleol de culoare închisă, pe cînd o stromă nucleară lipsește, astfel că nucleii par să fie mici spații goale. În centru, se găsește o grămadă de mici nuclei de culoare închisă; mai departe, într-o vacuolă, corpi omogeni roșii, care se pot considera ca fiind conținutul unui capilar biliar.

E vorba deci de pătrunderea prin proliferare a unor astfel de celule gigante, în interiorul vaselor. Nodulul chiar conține spații sanguine (*B*) cu hematii sau mase granuloase rotunde sau chiar numeroase granulațiuni albuminoide.

În aceste spații pătrund mase protoplasmatice gigante, în parte sub formă de muguri (*k*), care prezintă apoi strangulări. Masele protoplasmice sînt parțial înconjurate de un fel de membrană fină, în care sînt situați nuclei puțin alungiți și care corespund probabil pereților vasculari (*v*). În afară de celulele gigante în măciucă (*G*), care pot emite la rîndul lor prelungiri în măciucă (G^{I}), se găsesc alte celule gigante mai mici, cu nuclei de culoare închisă (G^{II}), care seamănă mult cu elementele sincițiului corionului

Nodulii sînt deci formați din spații sanguine, în care proliferează muguri, uneori ramificați, cu celule gigante.

Dacă examinăm celulele gigante amănunțit, recunoaștem că ele au o structură destul de complicată.

La periferie se găsesc picături de grăsime. Pe alocuri, găsim cîte o prelungire (*s*). La periferie există în general două feluri de celule: mai întîi unul sau mai multe șiruri de celule rotunde fără structură, nucleate, și cu nucleoli formînd raze. Între aceste elemente pătrund ici-colo elemente fuziforme, puțin lungi, fibroblastice (*f*). În partea centrală mai omogenă, roșiatică, a acestor celule, se găsesc canale și vacuole, care conțin bule sau filamente colorate în roșu (*c*); sînt evident capilare hepatice numeroase, care ne indică originea acestor celule. În alte celule gigante nu se găsesc formaţiuni asemănătoare, ci numai vacuole foarte mici cu un corp central roşu. În alte celule s-au format spaţii goale mai mari avînd un conţinut granulos roşiatic. În general, se poate spune că totul prezintă o tendinţă la o diferenţiere, de exemplu în G^{III}, unde mase celulare centrale se separă de restul protoplasmei cu grămezi de nuclei mari de o culoare închisă, formînd astfel în interior mari spaţii goale. În celulele G^{IV} nucleii sînt în parte aranjaţi sub formă de epitelii cilindrice, pe cînd în interior se găseşte o grămadă de nuclei de culoare închisă, cu spaţii goale, bine circumscrişi, avînd un conţinut granulos abundent.

În G^{V}, găsim o astfel de celulă, dar care se diferenţiază, astfel că partea periferică e detaşată şi înconjură un spaţiu gol în care sînt situate celule gigante.

Această constatare prezintă un mai mare interes, căci ea ne face să vedem că dintr-o proliferare particulară a celulelor ficatului iau naştere tumori bine circumscrise, care sînt constituite exclusiv din celule gigante şi din muguri de celule gigante.

Aceştia iau naştere fără îndoială dintr-o înmugurire atipică a celulelor gigante şi pot fi identici cu tumorile sinciţiale, deşi un examen mai exact ne arată că aceste elemente provin din celulele ficatului. Spaţiile sanguine care înconjură masele protoplasmatice sînt foarte speciale; ele pot să ne inducă în eroare, adică să credem că avem de-a face cu tumori ale corionului.

În realitate, e vorba de formaţiuni adenomatoase, care produc o mărire apreciabilă a organului, precum şi metastaze în ficat şi care, date fiind proliferarea atipică şi formarea metastazelor, s-ar putea considera ca adenocarcinoame.

Aceste tumori diferă de alte adenocarcinoame prin faptul că proliferarea înmugurindă a trabeculelor nu s-a diferenţiat în tubi glandulari sau în acini.

Sîntem departe de a putea sezisa cauza acestor proliferări particulare, dar credem a fi siguri că nu avem de-a face cu efecte ale corpilor străini. Vom numi această tumoare cu numele de: *adenocarcinomo-gigantocelulară*. Într-un al doilea caz analog, e vorba de o ciroză atrofică a ficatului; peste tot la periferie, ea s-a transformat puţin cîte puţin, de la globule, într-un astfel de adenocarcinom cu celule gigante, fără formare de metastaze. Aci s-a putut urmări bine formarea de celule gigante şi transformarea ţesutului ficatului.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CELULELE GIGANTE ÎN CANCER

După observaţiile mele, celulele gigante în cancer se formează în mai multe feluri, dar provin rareori dintr-o proliferare abundentă a ţesutului; sînt în mod frecvent celule gigante prin corpi străini. În orice caz, nu e uşor să te pronunţi, mai ales cînd e vorba de celule gigante de origine epitelială. Nu vrem să intrăm în discuţia *incluziunilor celulare ale carcinomului*, dar nu putem trece sub tăcere faptul că le întîlnim des în celulele gigante.

Astfel, vedem în planşa IX, figura 49, cum cancerul buzelor atinge epiteliul suprafeţei; el se continuă în profunzimea ţesutului, dar fără a produce o proliferare importantă a ţesutului conjuctiv, în timp ce produce schimbări specifice în epiteliul proliferat. Ca de obicei, se pot recunoaşte două categorii de celule în epiteliu: celule mai bătrîne cu nuclei palizi (Z) şi altele mai tinere cu protoplasma şi nucleii mai coloraţi (Z^{I}). Se poate constata că unele prezintă mitoze şi multiplicări ale nucleilor. În alte locuri, celulele produc prelungiri proliferante (Z^{III}) care trec prin alte celule şi pot chiar să se detaşeze (Z^{II}).

Aceste părţi astfel strangulate suferă diverse degenerări; ele au uneori nuclei coloraţi, adică sînt punctul de plecare al maselor concentrice hialine sau cheratoide, care au fost adesea considerate ca paraziţi. Aceste formaţiuni, ca şi alte formaţiuni intracelulare, pot produce iritaţiuni formative asupra celulelor însăşi, astfel că nucleii celulelor încep să se dividă avînd chiar o tendinţă să incorporeze formaţiuni intracelulare. În acelaşi timp se pot observa în protoplasma celulelor, diferite transformări, vacuole, grăsime, infiltraţiuni seroase (v).

O astfel de celulă poate evident să fie considerată ca o celulă gigantă avînd ca origine iritaţia produsă de corpi străini.

Tot astfel, sîntem în drept să considerăm ca celule gigante prin corpi străini perlele epiteliale ce iau naştere în profunzimea ţesutului şi care se pierd complet sau suferă o degenerescenţă hialină sau cornoasă; ele se separă complet de reţeaua canceroasă. Cînd aceste formaţiuni nu găsesc condiţiile unei proliferări independente, ele prezintă caracterele celulelor gigante cu corpi străini. În planşa VIII, figura 41, se recunosc astfel de perle canceroase (P) cu nuclei palizi, cu protoplasma cheratinizată şi resturi de nuclei ale celulelor migratorii (R). Aceste perle sînt înconjurate în primul rînd de un spaţiu gol, strîmt, care e probabil de natură limfatică, căci este el însuşi tapisat cu elemente endoteliale. Uneori deci, aceste celule gigante

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

nasc din celulele ţesutului conjunctiv. Găsim aci spaţii limfatice dilatate (*l*) cu endoteliul proliferat şi care se transformă în parte direct, în celule gigante (*RZ*). Alte celule gigante provin evident din mugurii vasculari (RZ^{I}). Se observă aci în realitate, mase protoplasmice piriforme, plecînd de la vasele limfatice; în aceste mase se găsesc neregulat numeroşi nuclei.

Celulele înseşi formează apoi o parte a capsulei ca celule gigante a perlelor canceroase. O altă parte a celulelor gigante ia naştere din ţesutul conjunctiv, prin proliferarea chiar a fibrelor (RZ^{II}).

Celulele gigante sînt adesea foarte mari, cu protoplasma granuloasă şi vacuolară; în afară de aceasta, întîlnim acolo şi elemente ale ţesutului conjunctiv (*B*). Aceste celule nu au nici un raport cu cele ale lupusului sau lupus carcinom, deşi aci, alături de tuberculi cu celule gigante, se găsesc adesea celule gigante. *Formarea celulelor gigante ale epiteliului* în cancer nu e rară, mai ales în locurile unde se produce o proliferare în urma formării mugurilor. Astfel în planşa X, figura 52, e vorba de un cancer din profunzimea esofagului. Se recunosc în preparatele proaspete şi bine fixate, elemente de carcinom avînd formă de şiruri (*z*) sau de mase ramificate terminîndu-se prin muguri, pătrunzînd (*K*) între fibrele scleroase şi lamele (*f*). Spaţiile limfatice ale ţesutului scleros se găsesc de asemenea în proliferare *(L)*. Se poate urmări exact modul în care elementele cancerului cilindric, aranjate paralel într-un singur strat (*c*), pătrund în spaţii. Între celulele cilindrice, se găsesc apoi şi alte incluziuni, mici celule rotunde, mase omogene (*m*), în fine se remarcă către periferie ramificaţii cu numeroase mitoze, obişnuit diastere. Deci diviziunea duce la formarea de elemente paralele sau neregulate. Către periferie, ele se îngroaşă în adevăraţi muguri, care sînt formaţi în parte din mai multe celule, dar găsim de asemenea mitoze atipice *(m^{1})*, de unde rezultă grămezi de nuclei într-o masă protoplasmică comună şi dînd impresia de celule gigante mici şi mari. Mai găsim mase plurinucleare, libere în aparenţă în ţesut *(gz)*, dar care sînt probabil muguri secţionaţi transversal. Pare că aceste formaţiuni de muguri, prin vacuolizare şi distrugerea părţilor centrale, pot conduce la formarea de cavităţi şi de spaţii goale (*H*). Dar nu e imposibil ca, aşa cum aceste mase celulare pot să se diferenţieze în celule izolate, tot astfel, insulele canceroase să poată proveni din aceşti muguri sau celule gigante.

În orice caz, un astfel de proces de înmugurire e cu totul special pentru extensia periferică a cancerului. Diviziunea celulară indirectă, foarte abundentă, care se produce în acelaşi timp, ne face să credem că avem de-a face cu o proliferare activă progresivă. Dar nu e totuşi admisibil de a pretinde, cum se face de obicei pentru cancer, că numărul şi mărimea figurilor cariochinetice indică o proliferare canceroasă rapidă. *Formarea de mitoze monstruoase, atipice, e adesea semnul unei degenerescenţe a elementelor cancerului, pe cînd mitozele normale indică totdeauna o proliferare importantă a elementelor canceroase.* Găsim adesea în aceeaşi tumoare astfel de mitoze şi în acelaşi timp mitoze gigante ca în planşa X, figura 50. E vorba aci de o degenerescenţă şi în acelaşi timp de un *cancer al elementelor periferiei glandelor sebacee.* Centrul insulelor canceroase e ocupat de elemente speciale, tinere, care degenerează către periferie sub formă de celule cu nuclei palizi ; în mijlocul acestor ţesuturi moarte, se găsesc adevărate celule gigante cu numeroşi nuclei, în mijlocul unei mase protoplasmice colorată în galben, reticulată şi vacuolizată (*gz*). Celule analoge conţin, în locul grămezilor de nuclei centrali, un singur nucleu vacuolizat, foarte mare şi avînd prelungiri (gz^1).

În afară de această masă necrotică galbenă, se mai găsesc conglomeraţii celulare roşii ; se mai recunosc cariochinezele în interiorul celulelor colorate în roşu (*K*), ca şi în cel al celulelor cu nuclei giganţi (*n*), pe cînd alte celule nu au decît resturi de nuclei (*r*). Alături de aceste celule degenerate, mai găsim fragmente de nuclei de leucocite (*l*). Ceea ce ne izbeşte cel mai mult aci, este numărul extrem de mare de mitoze gigante, chiar în interiorul sau la limitele centrului degenerat al nodului canceros (*gm*). Este absolut sigur că celulele gigante au provenit aci din mitoze multipolare, astfel că desigur o iritaţie specială în interiorul cuiburilor canceroase este aceea care contribuie la distrugerea elementelor şi, în acelaşi timp, la formarea de mitoze gigante şi de celule gigante, dar care nu contribuie la vegetaţia cancerului, căci ele degenerează repede.

Elementele cancerului la periferia cuiburilor se comportă altfel. Caracterul cilindric al glandei se menţine (*cc*), dar celulele proliferează sub formă de bogate mitoze tipice (*m*). Ele determină, fără îndoială, proliferarea rapidă a tumorii.

Cancerele epiteliului de învelire, care au fost injectate în timpul vieţii cu pioctanină sau alte substanţe care distrug ţesutul cancerului, duc la o proliferare foarte interesantă a ţesutului interstiţial, care pătrunde în insulele canceroase şi masele cancerului, sub formă de muguri şi de celule gigante, pe cînd celulele cancerului produc de asemenea, prin mitoze gigante, celule gigante. Acest proces e desenat în planşa X, figura 51, unde se vede o parte din ţesutul interstiţial proliferînd muguri în insulele canceroase (*k*). Acestea conţin mitoze şi numeroşi nuclei, mai ales la extremitatea mugurelui.

Această formaţie întreagă apare ca o celulă gigantă. Muguri cilindrici par să plece din vase (*b*). Mugurii cu celulele gigante respective pot fi foarte uşor deosebiţi de celulele gigante ale epiteliilor. Aproape de celulele epiteliale, care au o structură dinţată, se recunosc celule epiteliale cu nuclei foarte mari şi cu mai mulţi nucleoli ; unele sînt roşii, altele sînt albastre ; mai departe, recunoaştem şi celule epiteliale foarte mult vacuolizate, avînd figuri de diviziune nucleară în formă de stea (e^{I}) sau de ghem şi aproape de acestea alte celule epiteliale cu o mulţime de celule în centru. Ele sînt adesea, ca în e^{II}, dispuse în formă de raze ; în alte celule, ele sînt mici, incomplet dezvoltate şi de o culoare închisă (e^{IV}).

Este fără îndoială că ţesutul conjunctiv pătrunde aci sub formă de muguri cu celule gigante, căutînd să înlocuiască ţesutul epitelial, pentru că abia în urma iritaţiei produse de injecţie ele reacţionează într-un mod special şi apoi degenerează.

Avem deci şi aci de-a face cu o formaţie specială atipică de mitoze care duc la formarea de celule gigante slăbite.

Am constatat deci că *o degenerescenţă specială a cancerului* e *aceea care produce mitoze epiteliale gigante şi celule gigante de origine epitelială.*

IX

OBSERVAŢII FINALE

Intenţia mea nu a fost, cum am mai spus-o de la început, să discut tot ce se cunoaşte despre celulele gigante.

Am vrut numai să formulez o părere asupra genezei acestor formaţiuni speciale, bazîndu-mă pe propriile mele observaţii şi să controlez părerile celorlalţi asupra genezei şi naturii acestor formaţiuni.

Cu ocazia aceasta, am observat că păreri foarte diferite au fost emise, apoi retrase, sau mai bine zis au încetat de a mai fi la modă. Dar nu este lipsit de interes să insistăm asupra faptului că, o dată cu apariţia unor fapte noi, dar care, în general, nu au nici o legătură cu formarea celulelor gigante, s-a încercat adesea să se introducă artificial diferite ipoteze asupra originii celulelor gigante.

1. Nu vrem să intrăm în amănunte, discutate în partea istorică a acestei lucrări, şi ne mărginim la părerile expuse mai sus, după care *majoritatea celulelor gigante îşi au originea în muguri vasculari anor-*

mali. Această părere era bazată pe observaţiile adunate de diferiţi autori, dar ea a fost părăsită cînd s-au făcut experienţe bacteriologice, mai ales o dată cu introducerea teoriei fagocitare, cînd s-a părăsit această părere, fără a se motiva totuşi această părăsire prin vreo dovadă.

În ultimul timp, alţi autori, reluînd chestiunea, au revenit asupra acestei origini a celulelor gigante. Credem că nu s-a dat destulă importanţă problemei înmuguririi vaselor şi mai ales înmuguririi ţesuturilor în procesele patologice; şi aceasta din cauza ideilor care dominau în patologia celulară, căci nu s-au găsit destule legături, cum apreciau deja Henle, Rokitansky etc., între formaţiunile de muguri şi principiile diviziunii celulare, în timp ce e evident că înmugurirea în ţesuturi este bazată pe acelaşi principiu ca simpla diviziune celulară.

2. Din datele prezentate mai sus rezultă că formarea mugurilor are o importanţă variabilă în procesele patologice. Îi găsim nu numai în formarea vaselor, dar şi în aceea a diverselor ţesuturi şi putem adăuga că se prezintă astfel încît mugurii se dezvoltă pînă la celule gigante.

Putem spune în general că *formarea mugurilor duce, în diverse condiţiuni, la formarea de celule gigante, cînd, în urma unei iritaţii regenerative sau proliferative, ţesuturile în stare de proliferare au fost împiedicate în dezvoltarea lor naturală, dar fără ca energia lor să fi suferit o reducere notabilă.* Aceste obstacole în creştere sînt mai ales corpi străini sau părţi de ţesuturi distruse; acestea din urmă produc adesea şi o iritaţie formativă asupra proliferării ţesuturilor. După energia de creştere a ţesuturilor, pe de o parte, şi după intensitatea iritaţiei formative sau distructive, pe de altă parte, se acumulează la extremităţile mugurilor ţesuturilor, mai mult sau mai puţin material viu, nuclei şi protoplasmă, şi creşterea se va face mai ales în lărgime, deoarece este împiedicată să se facă în lungime.

Astfel iau naştere mase protoplasmatice mai mari, cu nuclei numeroşi, care seamănă cu celulele gigante. Puţin importă dacă îşi datoresc originea fibrelor musculare, ţesutului conjunctiv sau glandelor etc.

3. Putem spune în general că celulele gigante îşi datorează deci formarea în mare parte unei iritaţii mai mult cronice, deoarece prin aceasta apare o modificare profundă a ţesuturilor şi, în părţile mai puţin interesate, o înmugurire regenerativă pentru care părţile de ţesut mai atins joacă rolul unui corp străin sau al unui obstacol.

Aceste interpretări nu sînt de loc în contrazicere cu părerile lui Weigert şi Roux, după care dezvoltarea ţesuturilor nu este decît o rezistenţă învinsă.

În acest caz, trebuie să admitem în fapt că existenţa corpilor străini sau alteraţiunile ţesuturilor influenţează mai întîi ţesuturile înconjurătoare sub forma unei suprimări a rezistenţei normale a ţesutului; apoi intră în acţiune iritaţia activă din partea ţesutului viu, precum şi din partea materialului străin.

4. Evident că celulele gigante pot fi produse de elemente foarte diferite şi trebuie să recunoaştem că în cîteva cazuri am reuşit să urmărim *dezvoltarea celulelor gigante şi a nucleilor lor plecînd de la o figură cariochinetică monstruoasă şi multipolară, dar în alte cazuri nu am fost în stare să le urmărim*, astfel că, pentru un număr de celule gigante, nu putem cunoaşte exact cauza acumulării protoplasmei şi nucleilor.

5. În ce priveşte primul mod de formare al celulelor gigante, căruia nu i s-a dat încă destulă importanţă, trebuie să-i dăm, cum am văzut în lucrarea de faţă, un loc mult mai mare. Putem într-adevăr să observăm că *marile figuri multipolare se dezvoltă de preferinţă în pereţii vasculari şi mai ales în direcţia proliferării vasculare*. Este vorba deci de elemente ale pereţilor vasculari, de celule endoteliale sau periteliale şi în general, de elemente care compun pereţii vasculari deveniţi embrionari în întregime şi care produc adevăraţi muguri vasculari. Ceea ce ne împiedică mai mult să recunoaştem aceste raporturi este tendinţa mugurilor către *strangulare şi individualizare*, astfel că nu observăm adesea decît prelungiri neînsemnate şi care nu cad decît rareori în direcţia secţiunilor, pentru a ne mai arăta legătura lor cu vasele. Această legătură este mai evidentă pe secţiunile groase decît pe cele subţiri, mai ales în preparatele de tumori moi făcute cu multă grijă. Se poate observa mult mai sigur înmugurirea cu celule gigante în alte elemente solide, de pildă în fibrele musculare, în fibrele conjunctive groase etc.

Este sigur că celule endoteliale şi periteliale se transformă de asemenea în celule gigante prin mitoze multipolare, recunoscîndu-se şi aci o tendinţă a vaselor la înmugurire.

6. *Celulele gigante epiteliale* aparţin formelor derivate din mitozele multipolare. În acestea se poate recunoaşte mai ales efectul influenţei degenerărilor speciale ale ţesuturilor. Putem observa în neoformaţiuni *două feluri de celule gigante epiteliale, primele care se leagă direct de distrugerea unor părţi din insulele epiteliale şi celelalte care se dezvoltă la extremitatea cordoanelor carcinomatoase.*

Fără îndoială, proliferarea multipolară a nucleilor şi formarea de celule gigante constituie un stadiu primitiv al invaziei cancerului, care conduce la o diferenţiere a celulelor gigante sub formă de glande neregulate sau, mai bine zis, de elemente canceroase.

7. Numeroasele noastre observaţiuni au demonstrat că *mitozele care duc la formarea precoce de celule gigante nu se deosebesc de celelalte mitoze.* În orice caz, *procesul este neregulat şi incomplet, dar este total inadmisibilă afirmaţia că celulele gigante plurinucleare iau naştere direct din umflarea cîtorva fibre ale figurilor nucleare,* cum pretinde Mecinikov. Diviziunea nucleilor este un proces biologic care se petrece totdeauna, ca şi diviziunea celulelor, după legi fixe, dar care nu se poate urmări în toate fazele sale şi este complet fals să admitem că unii nuclei se dezvoltă într-un mod contrar legilor diviziunii nucleare. Trebuie totuşi să admitem că centrozomul celulelor gigante este adesea enorm, formînd centrul celulei, fiind înconjurat de o coroană de nuclei.

8. Este mai greu de precizat *dacă nucleii celulelor gigante pot sau nu să se înmulţească prin simplă segmentare sau prin fragmentare indirectă.* Observaţiile noastre nu ne permit să admitem o diviziune indirectă a nucleilor în sensul lui Arnold, căci o fragmentare indirectă nu a fost încă urmărită sub microscop şi nu s-a putut demonstra dacă diferitele schimbări de nuclei care constituie după Arnold, seria de dezvoltare a fragmentării indirecte, nu reprezintă mai degrabă diferite forme de degenerescenţă, de mitoze neregulate, fără nici o legătură genetică între ele.

În realitate, sîntem siliţi să admitem asemenea procese în înmulţirea nucleilor patologici, dar fără a fi în stare să deosebim formele neregulate sau neterminate ale segmentării indirecte, pentru că se găsesc toate formele de trecere spre diviziunea regulată. Anomalia cea mai frecventă a diviziunii celulare este aceea în care filamentele cromatice sînt înlocuite prin elemente rotunde, grupate două cîte două. În acest caz, nu sîntem în faţa unei diviziuni longitudinale a filamentelor, ci a unei diviziuni a elementelor rotunde, analogă cu formarea diplococilor. În alte cazuri, aceste figuri de diviziune cromatică se pot grupa astfel încît să prezinte contururile sau reţeaua nucleului în repaus; în alte cazuri, figurile cromatice produc mătănii aranjate ca streptococii, dar care nu se pot confunda cu forma de ghem a mitozelor.

În afară de aceasta, am descris *nuclei în formă de mătănii,* apoi *mitoze hipercromatice, mitoze în formă de inel* şi *forme hipercromatice rudimentare.* Dar în toate aceste cazuri recunoaştem caracterul figurilor acromatice, cu o distribuire caracteristică a *protoplasmei celulelor.*

9. Aceasta din urmă mai ales prezintă în mitoza patologică raporturi foarte interesante. Se ştie că celulele gigante pot prezenta deseori diverse *granulaţii* şi alterări patologice. Aceste formaţiuni conţin adesea corpi străini şi resturi de ţesuturi, de pildă, fibre elastice, amiloid, glicogen, grăsime, lecitină, dar mai ales material celular mort. Dar am observat că aceste substanţe nu reprezintă în general o degenerescenţă a celulelor gigante, ci, dimpotrivă, *celulele prezintă asemenea substanţe chiar în epoca celei mai mari activităţi.* Am demonstrat astfel că o categorie de celule gigante în stadiul de cariochineză, cu protoplasma radiată, conţinea *corpi bazofili,* mai mari sau mai mici, hialini, iar uneori şi foarte mari granulaţii sau fragmente, pe cînd un alt fel de celule gigante în stadiul de cariochineză conţine *corpi acidofili,* care apar în parte hialini, în parte ca pigmenţi, în parte dau reacţia fierului şi în cîteva cazuri seamănă cu eritrocitele.

În alte celule gigante găsim formaţiuni neutrofile, amfofile, ori mari formaţiuni hialine sau coloide.

10. În ce priveşte forma celulelor gigante în diferitele procese, am constatat că în *placentă,* ca şi în *tumori,* ea diferă mai ales după originea lor.

Mai întîi, din elementele sinciţiului, care, după observaţiile noastre, derivă din proliferarea papilară a mucoasei uterului, mai ales prin înmugurirea specială a extremităţii papilelor.

În afară de aceasta, celule gigante se formează şi din stratul celular Langhans şi din mugurii vaselor vilozităţilor fetale. Originea celulelor gigante se poate explica prin rezistenţa la creştere a ţesuturilor, care devin din ce în ce mai diferenţiate şi care proliferează în sens invers, plecînd pe de o parte de la mamă, pe de altă parte din ţesutul fetal.

Este incontestabil că în vilozităţi se pot forma celule gigante plecînd de la vase sau de la mugurii vasculari. Conţinutul în grăsime al celulelor gigante care iau naştere din sinciţiu, conţinutul în glicogen al celulelor gigante din stratul Langhans ca şi formele speciale ale celulelor şi diviziunea nucleilor lor, ne permit să recunoaştem originea lor din placenta normală, la fel cu aceea a tumorilor placentei. Există totuşi desigur şi tumori ale corionului, dar mai ales metastaze, în care aceste diferenţieri nu mai sînt posibile.

11. În ceea ce priveşte *celulele gigante prin corpi străini,* am arătat că ele iau naştere de asemenea din mugurii vasculari, adică aceia ai vaselor sanguine şi limfatice. Putem considera introducerea diverselor elemente corpusculare, fără deosebire în constituţia lor, mai mult ca o funcţiune a acestor elemente decît ca fagocitoză.

În celulele gigante pare să se producă între altele o emulsie de grăsime și de corpi analogi, ca și scăderea de volum a formațiilor mai puțin rezistente, mai rar o resorbție sau o incorporare. Aceste procese pot fi observate mai ales în celulele gigante aflate în legătură cu vasele; în acestea se poate observa o astfel de incorporare, o astfel de transformare a substanțelor incorporate de la extremitatea nodoasă pînă la vase.

După incorporarea materialului poros, cu sau fără substanțe specifice iritante, celulele se prezintă altfel. În aceste cazuri se formează în cavități, de pildă în măduva socului, celule gigante a căror protoplasmă este greu de recunoscut, din cauza analogiei sale cu exsudatele vecine. Nu am reușit să obținem figuri clare. De altfel, se observă și aci, la periferie, frumoase formațiuni de celule gigante, provenind din vase.

O repetare a experiențelor cu lamele, după Ziegler și Maximov, ne dă rezultate analoge cu acelea ale altor autori, dar nu sîntem convinși că în urma fuziunii leucocitelor sau poliblaștilor s-ar forma celule gigante, deoarece numeroși centrozomi pe care îi găsim acolo ar putea fi interpretați ca expresia unei tendințe de diviziune ulterioară a celulelor gigante. În alte cazuri am crezut să găsim imagini care ar explica o fuziune a celulelor; în același timp, celulele izolate prezentau caracterul unei degenerescențe și s-au găsit limite celulare în interiorul marilor mase confluente. Chiar dacă nu mai găsim limite într-o grămadă de celule, nu este un motiv să le considerăm ca fuziune care tinde către formarea unei celule omogene, căci există unele plasmodii formate din celule fuzionate în mod trecător și care se pot despărți, și apoi nu sînt constatabile limite de celule; deci, fuziunea temporară nu provoacă formarea unei celule omogene, deși nu se mai pot recunoaște limitele celulelor fuzionate. În orice caz, trebuie să admitem principiul următor: *diviziunea celulară și înmugurirea la animalele superioare reprezintă tipul general și exclusiv al înmulțirii celulelor și țesuturilor*, pe cînd numai în sfera genitală, mai ales în timpul fecundației, am putut observa o fuziune a elementelor celulare, dar care nu se produce decît sub forme și în condiții precise. Nu m-am convins că, în carcinoame, fuziunea celulară se petrece într-un mod analog fecundației.

Diviziunea celulară este o lege căreia nu i se cunoaște nici o excepție. Este deci imposibil că admitem o excepție pentru a explica formarea de celule gigante și ne este și mai puțin permis să ne lăsăm influențați de probe aparente și personale și de păreri mai mult sau mai puţin întemeiate; *nu trebuie să admitem formarea de adevărate celule, ca celulele gigante, prin fuziunea de celule mai mici, atît timp cît nu vom putea urmări, în mod sigur, nu numai fuziunea, dar şi manifestările uniforme ale celulei astfel formate.*

Dar deoarece nimeni n-a reuşit s-o facă, sîntem siliţi să susţinem şi pentru formarea celulelor gigante aceeaşi lege generală care conduce formarea celulelor.

În realitate, admitem că celulele pot fi foarte strînse unele lîngă altele; dar nu le putem considera ca adevărate celule; din această cauză, am numit aceste formaţiuni *pseudocelule gigante.*

12. Celulele gigante numite tuberculoase ocupă un mic loc aparte. Încă din 1882 am demonstrat că celule mari cu mitoze pot prezenta un conţinut bacilar, fie celule ale endoteliilor, fie ale mugurilor vasculari şi am constatat că celulele gigante în tuberculoză, şi mai ales în formele mai cronice, prezintă o structură specială. Ele posedă un *pedicul* şi un *vîrf.* Pediculul e adesea ramificat şi trece în mugurii vasculari, pe cînd vîrful e compus din protoplasmă şi corespunde direcţiei proliferării celulare.

La animale, la care celulele gigante se dezvoltă încet, se observă cariochineză, fază pe care am descris-o în 1883 şi pe care a descris-o apoi Baumgarten, dar nu găsim în general cariochineze în celulele gigante ale tuberculozei. Totuşi am putut desena prelungiri cu cariochineză plecînd de la celulele gigante. Mi se pare chiar că celulele gigante ale tuberculozei încep printr-o cariochineză, neobservabilă totuşi din cauza duratei sale scurte, şi care este mai evidentă numai la animalele mai rezistente.

Trebuie să mai menţionăm celule speciale în diviziune indirectă, care se găsesc în jurul şi în interiorul celulelor gigante, dar a căror funcţiune este greu de explicat.

Părerea că celulele gigante din tuberculoză ar fi muguri vasculari e foarte veche. Această explicaţie concordă cu altele şi explică ea însăşi alte constatări, care altfel ar fi problematice. Am mai găsit în tuberculoză celule gigante care derivă din epiteliile infundibulului sau canalelor bronhice; elemente din glande pot de asemenea prolifera în tuberculoză sub formă de celule gigante.

13. Celulele gigante în *morvă,* mai ales în cazurile mai cronice, ocupă un loc aparte. Ele iau naştere de obicei în plămîni, din epiteliile *alveolare,* iar în cazurile de vindecare a morvei se poate constata că se produce o *regenerare a parenchimului pulmonar* cu formarea de

muguri alveolari cu celule gigante și cu cariochineze; este un proces care pentru plămîn, era abia cunoscut.

14. Celulele gigante în lepră sînt de natură diferită; în unele locuri ale corpului se dezvoltă colonii, în interiorul sau în afara celulelor leprei, formînd corpi rotunzi foarte mari; ele ne dau impresia de corpi străini și duc la înmulțirea nucleilor celulelor gazde și la formarea unor celule gigante prin corpi străini.

Pe lîngă aceste două forme, am observat celule gigante ale elementelor glandulare, mai ales acelea ale glandelor sudoripare și testiculilor. Este vorba aci de o proliferare epitelială endogenă sau de o formație de muguri exogeni; rareori se găsesc în lepră celule gigante de tip Langhans.

15. Originea vasculară a celulelor gigante se observă bine mai ales în diverse *tumori ale țesutului conjunctiv,* în mielosarcoame și în unele melanosarcoame ale osului, dar mai ales în sarcoamele angioplastice; aci putem să le urmărim foarte clar.

Participarea părților vasculare la formarea de tumori *sarcomatoase* a fost accentuată de mai mulți autori, de pildă, de Ackermann, și am insistat asupra acestui punct în 1882; le-am definit în același timp ca neoformațiuni celulare plecate în mare parte din diferite părți constitutive ale vaselor și din muguri și insule vasculare.

În aceste tumori se vede că rolul mugurilor vasculari în creșterea neoformațiunilor este foarte evident, pentru că numai mugurii vasculari prezintă mitoze cu forme multipolare, care duc la formarea unor muguri vasculari cu celule gigante, de unde se detașează celule gigante.

Mai găsim formațiuni de celule gigante ce pot fi considerate ca insule vasculare.

Se recunoaște aci o vacuolizare specială a acestor elemente, care provoacă formarea unor spații goale mai mari și a unor canale, în mijlocul cărora sînt situate adesea mase speciale hialine bazo- sau acidofile, colorate în roșu sau în galben. Dar aceste formațiuni nu se pot reduce la o degenerescență, pentru că le găsim în celule aflate în stadiul de mitoză.

16. Trebuie să mai menționăm formațiuni care apar în muguri vasculari și seamănă cu eritrocitele, deoarece conțin hemoglobină. Dar aceste elemente sînt foarte slabe și, după distrugerea lor, apare un pigment care pătrunde în celulele dimprejur. Pigmentul este adesea amorf și nu conține fier.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Prin tehnici fine, putem urmări această formare a pigmenţilor în multe melanosarcoame şi în pigmentsarcoame; ele îşi datorează deci în parte originea, *unei formări atipice şi anormale a sîngelui.*

În alte tumori de tip medular se formează normoblaşti, care sînt de asemenea atipici şi puţin rezistenţi, dînd naştere la pigmenţi.

Mai găsim celule gigante în tumori, luînd naştere din înmugurirea sau din proliferarea ţesuturilor conjunctive, a celulelor fibroblastice, a fibrelor musculare netede şi striate, a elementelor nervoase sau a elementelor nevrogliei.

Am descris tumori în care rolul principal era jucat de celule gigante originare din fibre musculare netede sau striate. În alte cazuri era vorba de o concurenţă între diversele ţesuturi, astfel că dispariţia unei forme celulare provoacă apariţia alteia.

Astfel, în tumorile cerebrale se poate observa că o proliferare de celule mari sau chiar de celule gigante ale nevrogliei, poate înlocui ţesutul nervos degenerat, pe cînd acest ţesut de nevroglie necrotică este înlocuit mai tîrziu printr-un ţesut sarcomatos cu celule gigante.

17. În acelaşi fel se comportă celulele gigante în cancer, deoarece o necroză a ţesutului canceros produce aci mai întîi o formare de celule gigante în elementele din jurul cancerului; după ce aceste celule degenerează, găsim că ţesutul conjunctiv înconjurător este în stare de înmugurire, cu celule gigante care pătrund în elementele moarte ale cancerului şi chiar li se substituie.

18. Nu ne-am putut convinge de *originea leucocitară a celulelor gigante,* dar, dimpotrivă, am putut deduce în cazuri foarte numeroase, formarea de celule gigante printr-o modificare sau o diviziune anormală indirectă a endoteliilor, a elementelor fixe, a epiteliilor şi a părţilor diferenţiate ale ţesuturilor.

Tot astfel, nu m-am putut convinge de *rolul eminamente fagocitar* al celulelor gigante. O serie din celulele gigante sînt formate, fără îndoială, dintr-o protoplasmă în parte mobilă, dar majoritatea celulelor gigante sînt formate din elemente degenerate şi puţin active. Corpusculii conţinuţi în celulele gigante şi mai ales bacteriile, nu prezintă modificări care ar putea să ne indice o acţiune fagocitară.

Cu toate acestea, vedem foarte bine că celulele gigante conţin elemente corpusculare care pot să le modifice, şi mai ales elemente care se opun proliferării ţesuturilor, dar aceste elemente nu pot explica originea celulelor gigante.

PLANȘA I

Fig. 1. — *Sechestru în urma injecției de bacili atenuați ai holerei găinilor și mușchiul pectoral al găinii.* Parte, la limita capsulei ce învelește sechestrul. Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

s, resturi necrotice ale mușchiului; *l*, spații limfatice conținînd mase protoplasmatice cu nuclei provenind din endotelii; *gr*, în alte spații asemănătoare s-au format mase protoplasmatice mai mari, cu nuclei parietali; g^{I}, aceleași sub formă de celule gigante; ele conțin picături de grăsime și de pigment precum și resturi de nuclei; formațiuni analoge se află de asemeni în mare cantitate în afara acestei celule; *sp*, pereți între aceste spații limfatice; după acest strat de spații limfatice, se vede un strat de celule gigante; g^{II}, o mare celulă gigantă cu nuclei parietali, conținînd de asemeni grăsime și pigment; g^{III}, un fragment necrotic de mușchi, înconjurat de celule gigante prin corpi străini; *p*, prelungiri ale acestor celule gigante în straturile profunde, continuîndu-se în canaluri fine; țesutul între aceste celule gigante este constituit de celule rotunde mai mari, cu nuclei palizi, precum și de un țesut fibros; pe alocuri găsim aci mici insule de celule (*fo*) constituite din celule mai mari (*e*) asemănătoare între ele; în același strat găsim de asemeni numeroase celule gigante, a căror origine din mugurii vasculari este incontestabilă; acestea conțin de asemeni grăsime și pigment și se transformă, evident în parte, în capilare conținînd globule roșii. Într-un strat mai profund, acela al vaselor sanguine, se află în afara prelungirilor protoplasmatice ale vaselor (*b*), precum și ale celulelor gigante mai mici fibroblastice (g^{IV}), încă alte celule gigante (g^{V}) care provin desigur din pereții vaselor mai mari (b^{I}). În țesutul conjunctiv se găsesc și aci numeroase dîre fibroblastice.

Fig. 2. — *Fragment de măduvă de soc, îmbibat cu bacili ai tuberculozei, depus în peritoneul unui iepure tînăr timp de 3 săptămîni.* Colorație hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

În canalele măduvei au proliferat diferite elemente. Anume: de-a lungul pereților găsim celule mai mari (*e*) asemănătoare cu epiteliile peritoneului și provenind probabil din acesta, detașîndu-se în parte de pereți, sub formă de măciuci. În alte locuri putem urmări, plecînd de la acestea, formarea de celule fibroblastice, care se înmulțesc pe alocuri și umplu spațiile goale. Printre aceste celule se găsesc polinucleare, care cresc uneori, devenind adevărate celule gigante, cu nuclei distribuiți în coroană (*g*). În alte locuri, se produc formațiuni semănînd cu celulele gigante, în care se văd mari mase rotunde eozinofile, conținînd mai mulți nuclei rotunzi (*hg*, *r*). Aceste formațiuni sînt probabil în parte celule în degenerescență hialină, dar în parte e vorba în realitate de stări de coagulare, cu modificări hialine și incluziuni nucleare. De fapt găsim și astfel de fragmente hialine (*h*) fără incluziuni celulare, apoi mase coagulate, granuloase (*c*), fragmente constituite din fibrină după alterațiuni hialine ale părților periferice ale globulelor roșii, de unde rezultă rețele speciale, hialine, în formă de fagure de miere (*hr*); printre acestea se văd fragmente mai mici și mai mari, sticloase. Foarte interesante sînt precipitatele hialine, stufoase, care pleacă din pereții canalelor (*t*). În fine, o parte din canale sînt pline cu granulațiuni rotunde, cenușii (*m*). Alte granulațiuni mai mici, negricioase, se găsesc în celule speciale, de dimensiunea celulelor epiteloide care iau parte de asemeni la tapisarea pereților și prezintă un mic nucleu central, palid. Într-o secțiune a canalului, se găsesc mari celule gigante (gm^{I}), pediculate (*p*), piriforme și prevăzute la extremitatea lor mare cu numeroși nuclei mari, cu protoplasma omogenă, roșie palidă, care prezintă către extremitatea mare crăpături în spalier (*s*). Mijlocul celulei este lipsit de nuclei vii, dar putem recunoaște acolo un oarecare număr de elemente mai mari, rotunde, cu fragmente nucleare foarte palide și colorate în roșu (*n*). Aceste caractere par să dovedească că aceste celule gigante provin din mase exsudate, omogene, confluente și din celule distruse.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 3. — *Măduva de soc îmbibată cu bacili ai tuberculozei, lăsată patru săptămîni în peritoneu.* Colorație eozină-hematoxilină. Mărit de 600 de ori.

Se recunoaște aci imigrarea de la un vas mai mare conținînd sînge, cu pereții groși, fibroși, de unde pleacă mase omogene, în parte piriforme sau sub formă de muguri. Găsim acolo nuclei mai mari, bine colorați, care sînt așezați în parte la periferie. De fapt, aceste mase constituie în parte formațiuni de tranziție și care trebuie să fie sigur considerate ca celule mari. Pe de altă parte e incontestabil că în pereții vaselor chiar există celule gigante (s^{II}). Este foarte interesant de a vedea aci canalele tapisate de un fel de epiteliu plat (*e*) cu nuclei bine colorați. În afară de aceasta, mai găsim în canale fibrină amestecată cu celule palide anucleate (*f*), mase nucleare (*r*), precum și mase ca niște globi, concentrice, eozinofile, formînd în parte o rețea cu nodozități (f^{I}). În aceste cazuri nu s-au mai putut găsi bacili ai tuberculozei în interiorul măduvei de soc.

Fig. 4. — *Mare celulă gigantă a unui ganglion limfatic tuberculos, în parte cazeificat.* Colorație hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Celula gigantă (*C*) apare ca un trunchi gros, de unde pleacă ramuri. Nucleii sînt situați la periferie, ca niște fascicole foarte întinse în lungime, prezentînd o direcție de creștere către ramificații și dispuși în grupe. Protoplasma în partea sa periferică este violetă palid și mai mult omogenă, prevăzut ici-colo, cu mici vacuole. În centru e granuloasă și colorată puțin în roșiatic (*cc*). Prelungirile sînt de două feluri: întîi cele care trec în rețeaua limfatică (*r*) și altele cu ramificații ascuțite, care conțin în parte vacuole sau spații goale (p^{I}). În interiorul lor, găsim uneori figuri de diviziune indirectă (p^{II}). În interiorul celulelor mai există, în special către centru, resturi cromatice ale nucleilor.

Fig. 6. — *Celule gigante dintr-un focar pulmonar, tuberculos, scleros.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Țesutul scleros (*sc*), în care se văd mai mulți fibroblaști mari, în măciucă (c^{I}). Pedicul fibros (*t*), cu nuclei dispuși longitudinal și transversal, cu muguri de celule gigante cu creștere terminală (*s*), cu un corp străin probabil calcificat, colorat în albastru (*ca*).

Fig. 7. — *Celulă gigantă în tuberculoza acută a pulmonului.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

În mijlocul unei rețele celulare, găsim un vas tapisat cu endotelii foarte mărite (*e*). Pe lîngă aceasta, găsim aci o celulă gigantă (*C*) cu contururi neregulate și nuclei alungiți, ca atinși de degenerescență fibroasă, foarte colorați, cu centrul spumos. Această celulă este înconjurată de mai multe celule rotunde, mici, în diviziune indirectă (*k*). Aceste figuri de diviziune par să fie în raport cu dezvoltarea și creșterea celulelor gigante.

Fig. 15. — *Un mugure cu celulă gigantă din preparatul de mai sus.* Mărit de 400 de ori.

Se recunoaște aci bine proliferarea epiteliilor alveolare. Alveolele sînt prevăzute cu celule mari, care conțin pigment și granulații cromatice. Țesutul conjunctiv este bogat în fibroblaști și limfocite. Celula gigantă (c) prezintă o figură cariochinetică și o dispoziție epitelială a nucleilor situați la periferie; c^{II}, celulă cu protoplasma granuloasă în țesutul granulos.

Fig. 17. — *Tuberculoză submiliară la un copil de opt ani.* Carmin-rubin-hematoxilină. Mărit de 650 de ori.

Bronhie cu celule epiteliale (*e*), înconjurată de un țesut de granulație (*g*): *v*, o mică venă. În interiorul bronhiei găsim mai întîi celule mari (*cv*) cu protoplasma vacuolară sau spumoasă și nuclei mici de culoare închisă, apoi celule mici, ovale, și limfocite, precum și o mare celulă gigantă (*cB*) cu nuclei mari împrăștiați și nucleoli și multe vacuole la periferie, conținînd puțin pigment și bacili ai tuberculozei. Această celulă gigantă este deci complet liberă în lumenul acelei bronhii

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA II

Fig. 5. — *Celule gigante dintr-un focar pulmonar, cenușiu, transparent și încă suculent, cu început de scleroză.* Colorație hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Alături de mari elemente fibroblastice (*f*) și de celule încă și mai mari, palide, ovale, cu nuclei alungiți (*e*), găsim puțin țesut reticulat, în parte necrotic (*m*) și în legătură cu el, celule gigante (*c*). Acestea sînt situate în interiorul unei cavități sinuoase. Ele au un lung pedicul, foarte net, înconjurat de nuclei alungiți, semănînd cu elementele în proliferare ale micilor vase. Celula gigantă formează prin urmare o umflătură în formă de măciucă, cu pedicul, cu o acumulare de numeroși nuclei, foarte alungiți, strînși, de culoare închisă, la extremitatea opusă a pediculului. Această extremitate e pe cale de proliferare, din ea pleacă numeroase prelungiri protoplasmatice fine. Aci găsim, mai ales la pediculul celulei, alte celule în poziție transversală, alungite, care, cu celulele dispuse longitudinal, dau impresia unui strat de țesut muscular lax și corespund cu o mică arteră. O altă celulă gigantă se află în interiorul unui spațiu alungit, preformat, care e tapisat cu celule plate cu nuclei alungiți. Aci se poate distinge de asemeni un pedicul (t^I) care se continuă cu o umflătură în măciucă, adică celula gigantă. Acumularea de nuclei alungiți corespunde extremității și creșterii în lungime a mugurelui.

Fig. 8. — *Dintr-un ganglion limfatic tuberculos, foarte mărit, cu mici tuberculi cenușii.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

În mijlocul țesutului reticular (*r*) găsim o celulă gigantă foarte mare, care se poate vedea clar și cu ochiul liber. Distingem la ea un pedicul, care trece fără îndoială în lumenul unui vas. Dar vasul (*v*) nu conține sînge și este umplut cu o masă omogenă, palidă, vacuolizată care conține ici-colo leucocite polinucleare. Endoteliile sînt foarte umflate și vasul este înconjurat de numeroase celule limfatice mici (r^I). Vasul pare să se continue în interiorul celulei gigante, unde, alături de endotelii, se văd și numeroase celule alungite și de culoare închisă care au luat caracterul celulelor gigante tuberculoase. Acești nuclei formează apoi pereții canalelor ramificate, care constituie tocmai continuarea vasului cu pedicul (v^I). Căpătăm impresia că vasul s-a continuat în interiorul celulei gigante și a suferit aci o modificare și o proliferare specială. Celula gigantă însăși (*C*) formează o prelungire în măciucă a pediculului și este în legătură cu rețeaua limfatică. Aci protoplasma celulară este omogenă și de culoare mai închisă, pe cînd în centru este palidă, roșiatică și granuloasă, conținînd numeroase vacuole (v^{II}). Nucleii sînt așezați la periferie corespunzînd în parte endoteliilor mărite (e^I), fiind foarte alungiți și foarte bogați în cromatină, prin urmare pe cale de degenerescență. De la extremitatea rotunjită a celulei, pleacă un mugure cu prelungiri ca niște ciucuri și numeroși nuclei centrali, prin urmare de asemeni o celulă gigantă, mai mică, de tip mai mult fibroblastic (C^I).

Fig. 9. — *Celulă gigantă ramificată, într-un ganglion limfatic tuberculos, în raport cu un vas sanguin.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Se recunoaște aci un vas conținînd globule roșii (*r*), din pereții omogeni ai căruia pleacă prelungiri protoplasmatice ramificate, în parte transformate în mase fibroase, care constituie în parte celule gigante tipice ale lui Langhans, de exemplu în *c*. Aci se recunoaște pediculul (*t*), precum și acumularea de nuclei de tipul nucleilor endoteliali, întreruperile protoplasmatice și centrul granulos palid roșiatic, cu resturi de nuclei. O altă ramificație a vasului trece în rețea și ia aspectul unei celule gigante mai mici (c^I), pe cînd o altă prelungire care conține nuclei foarte mari cu nucleoli mari, ia un caracter mai mult fibros.

Fig. 10. — *Celulă gigantă din aceeași parte.*

Se cunoaște aci un pedicul (*t*), unde se recunosc bine celulele musculare mărite (*n*), apoi centrul granulos roșiatic, care se separă printr-o coroană de vacuole de partea protoplasmatică, de o culoare închisă, a celulei, în felul unui sechestru. În *p* este o prelungire groasă a celulei. Nucleii prezintă și aci o îngrămădire către vîrf și o alungire și o acumulare pronunțată de cromantină.

Fig. 11. — *Prezintă o transformare parțială a unei celule gigante.*

Pediculul acestuia (*t*) este foarte gros și găsim o cavitate sinuoasă, produsă prin confluența vacuolelor (*ca*), cu mari nuclei rotunzi. Lîngă pereți, se găsesc mici pachete de nuclei alungiți (*n*). Celula limfatică este în raport prin prelungiri cu rețeaua limfatică, în care apar nuclei mari lungi (*f*) aparținînd fibroblaștilor. Extremitatea îndreptată către celula gigantă este umflată și veziculoasă. În celula gigantă însăși, recunoaștem într-o parte nucleii alungiți, foarte bogați în cromatină, îngrămădiți, apoi mase protoplasmatice de culoare închisă, cu prelungiri filamentoase (*s*). Lateral se detașează de celulă o prelungire cu fibre stufoase. Avem impresia că e vorba aci într-adevăr de o formație de fibre conjunctive, cu atît mai mult cu cît aceste celule gigante au fost găsite într-un ganglion limfatic tuberculos, fibros.

Fig. 12. — *Celulă gigantă în lupus.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Celula gigantă (*c*) se găsește în interiorul unei cavități tapisate de endotelii, constituind un vas. Această celulă prezintă tipul Langhans. În interior există formațiuni strălucitoare, în forma unui salam colorate roșiatic. La o extremitate se recunosc traiectele fuziforme ale celulelor plecînd din vase (*s*).

Fig. 13. — *Celulă gigantă în lupus.* Hamatoxilină-eozină. Mărit de cîte 600 de ori.

Celulă gigantă (*c*) cu nuclei periferici, cu protoplasma de culoare mai închisă la periferie și diverse prelungiri. La mijloc, un focar circumscris, galben-roșiatic granulos (*m*). Pediculul (*t*) celulei gigante trece într-un vas (r^{I}) cu endotelii umflate și apoi într-un capilar subțire (*r*). De la vîrful celulei gigante, se întinde în țesut o prelungire protoplasmatică (*p*). La periferia celulei gigante se văd celule mai mari, în măciucă, care sînt într-adevăr fibroblaști măriți (*e*), precum și o rețea cu celule stelate (*n*).

Fig. 14. — *Formațiune de celulă gigantă în morvă.* Rubin-fenicat. Mărire slabă.

E vorba de un nodul sclerozat al pulmonului și se recunoaște bine aci înmugurirea cu celule (a^{III}) ale alveolelor (a, a^{I}), înlocuind țesutul necrotic al pulmonului (*f*), ale cărui alveole se pot încă recunoaște (a^{II}). Mugurii se întîlnesc și izolați (a^{IV}) sub formă de celule gigante. Țesutul interstițial e îngroșat și în parte prevăzut cu mici noduli de țesut embrionar (*n*). La periferia unei artere mai mari (*A*), se văd spații limfatice mai dilatate.

Fig. 17. — *O parte din nodulul din pl. IV, fig. 16, mărit de 200 de ori.*

Epiteliu bronhial proliferat (*E^{I}*) infiltrat cu leucocite alterate într-un mod aparte (*E*) Țesutul mucoasei e proliferat, mai ales epiteliul alveolelor (*ea*); aci găsim celule cu cariochineză și, în mijlocul unei alveole, o celulă gigantă rotundă, cu nuclei periferici (*G*) Întrucît aci leucocitele prezintă o cariochineză foarte pronunțată, trebuie să conchidem că celulele gigante s-au dezvoltat aci din epiteliul alveolar

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA III

Fig. 18. — *Formație de celule gigante într-un fibrosarcom.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 700 de ori.

Aproape de vase cu endoteliul puțin umflat (*e*), se văd mici grupe de celule rotunde cu nuclei mari veziculoși, de asemeni și fibroblaști mai mari (*f*), care conțin în parte mase exsudate roșiatice, concentrice sau striate, strălucitoare, hialine. Recunoaștem aci o creștere remarcabilă și terminarea marilor fibroblaști, a căror protoplasmă trece direct în fibre conjunctive, colorate în roșu (f^{III}). Putem distinge aci, în țesut, între celulele fuziforme, fibre roșii și altele cu protoplasma colorată în albastru, cu prelungiri fine. Mai ales celulele cu prelungiri roșii sînt voluminoase și e sigur că aceste filamente se umflă din loc în loc. Pe alocuri, acestea formează apoi umflături în măciucă (*c*), adevărate celule gigante cu mai mulți nuclei mari și nucleoli mai ales acolo unde celulele se termină. Îngroșarea însăși este produsă mai ales de mase concentrice, hialine, colorate în roșu. Acestea au acționat probabil în felul corpilor străini, asupra mugurilor fibrelor roșii și au determinat formarea de măciuci cu celule gigante (*k*), celule rotunde în mitoză.

Fig. 19. — *Mixosarcom al mamelei.* Preparat proaspăt, colorat slab cu picrocarmin. Mărit de 300 de ori.

v, un vas de neoformațiune sau un cordon vascular protoplasmatic cu celule endoteliale la periferie(*e*). În interiorul cordonului găsim formațiuni foarte palide, semănînd cu globulele roșii, în parte incluse în vacuole (*g*). Pe alocuri, aceste vacuole confluează și formează un fel de lumen cu contur sinuos. Alături de acești corpusculi, găsim alții mai mici, colorați mai închis și care se schimbă progresiv în pigment brun. Acest cordon vascular emite muguri în diferite locuri, de la care pleacă celule alungite, cu prelungiri lungi, care se transformă într-o rețea formată din celule ramificate. Acești muguri mai ales conțin în vacuole globule roșii. Aci are loc de asemeni o proliferare nucleară, cu formarea de celule gigante (*m*), precum și alte celule gigante mici, cu numeroase prelungiri (m^{I}). Alături de aceste cordoane vasculare, găsim formațiuni protoplasmatice mai mari, insule cu dispoziție periferică a nucleilor, de unde pleacă prelungiri în rețeaua celulară înconjurătoare. În interiorul acestor insule se recunosc din nou globule roșii închise în vacuole și pigmentul care provine din ele, precum și globule hialine (*h*). Ca particularitate, mai găsim cavitatea goală astfel produsă, limitată de grămezi de celule, care de partea lumenului sînt omogene și au o culoare gălbuie. Mai ales aceste părți gălbui conțin și vacuole cu globule roșii. Apoi vine nucleul, apoi protoplasma granuloasă cu prelungiri (ca^{I}). Aceste elemente trebuie să fie considerate ca celule angioplastice, în care partea centrală contribuie la formarea pereților vasului și de asemeni la formarea sîngelui. În orice caz, tumoarea dobîndește, prin aceste formațiuni speciale, un caracter special angioblastic.

Fig. 20. — *O tumoare indicată ca angiosarcom, moale, în parte gelatinoasă, roșiatică sau brună-roșie, a regiunii crurale,* fără legătură cu osul. Safranină. Puțin mărită.

În *v* se găsesc cavități conținînd globule roșii și se pot distinge în general cavități umplute cu o masă omogenă, granuloasă (*h*) și altele umplute cu globule roșii. Tumoarea e formată din celule fuziforme (*f*) sau din celule ramificate (*e*), care formează pereți incompleți pentru aceste cavități. v^{I}, un mic vas cu endotelii umflate, *g*, o celulă gigantă care aparține unei rețele fibroblastice. E important să constatăm că aci muguri speciali pleacă și din vase și cavitățile sanguine (*s*) și că acești muguri pătrund în vasele înconjurătoare. Ei sînt ocupați regulat de o figură cariochinetică foarte bo-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

gati, formînd uneori adevărate celule gigante (c), în parte ramificate și prevăzute cu numeroase mitoze atipice. Se poate susține că în această tumoare aproape toate mitozele corespund acestor muguri vasculari. În afară de aceasta găsim aci mari formațiuni protoplasmatice care conțin în loc de mitoze, mase cromatice compacte (c^{I}). S-ar putea numi tumoarea ca fiind corială dar trebuie să remarcăm că aci nu există vilozități în cavitățile sanguine, și că mugurii cu celule gigante provin din aceste cavități și proliferează la periferie.

Fig. 21. — *Metastază pulmonară a unei tumori a tecii tendinoase a coapsei*, formînd mase în parte albe, galbene, în parte roșii, moi sau pulpoase. Metastazele formează focare moi chistoase și hemoragice. Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

C este o celulă gigantă în măciucă, cu protoplasma abundentă și cu numeroși nuclei, în parte confluenți, și cu un pedicul (*t*); între pedicul și grămada nucleară cîteva globule roșii în interiorul vacuolelor. O mică celulă în măciucă conține o cavitate goală mai mare, cu formațiuni mult mai mici și neregulate, semănînd cu globulele roșii. De-a lungul pediculului este o celulă alungită, al cărei nucleu e pe cale de diviziune, constituit dintr-un mare număr de filamente cromatice alungite și umplînd celula (*ck*); *s*, celulă sarcomatoasă fuziformă; *c*, celulă polinucleară mai mare.

Fig. 22. — *Sarcom cu celule mari al periostului coapsei.* Hematoxilină-eozină.

a, alveole ale tumorii; *i*, țesut interstițial cu granulațiuni calcare. Alveolele sînt tapisate cu celule foarte polimorfe, de unde pleacă apoi muguri spre interior; *c*, celulă alungită cu nuclei mari; c^{I}, celule mai mici, ca epiteliile; c^{II}, pătură protoplasmatică tapisînd alveolele, cu nuclei mici; c^{III}, celulă gigantă în formă de mugure plecînd de la peretele alveolar; c^{IV}, celulă gigantă liberă cu nuclei mari și cu nucleoli; c^{V}, celulă gigantă cu figuri complicate de diviziune cromatică și acromatică; c^{VI}, celule semănînd cu epiteliile care umplu alveolele.

Fig. 23. — *Pereții unui mic chist sanguin metastatic al pulmonului, provenind dintr-un sarcom angioblastic al coapsei.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 800 de ori.

h, chist sanguin conținînd globule roșii, precum și mase mai mari, hialine, eozinofile (*hi*), omogene. Din pereți, care sînt tapisați cu celule gigante cu nuclei extrem de mari (*c*), muguri celulari proliferează spre interior. Aceștia sînt de obicei în formă de măciucă, conțin nuclei foarte polimorfi, în parte cu mitoze foarte speciale (*k*). Celule mari asemănătoare, cu mitoze neregulate există și în stare liberă în spațiile sanguine (k^{I}). Recunoaștem acolo filamente cromatice și anse curbe, precum și filamente de legătură acromatice și globuli polari. În protoplasma acestor celule mari găsim în vacuole sau libere, formațiuni roșiatice hialine, asemănătoare cu globulele roșii. Protoplasma e în general spumoasă sau vacuolară. Între celulele mari se văd leucocite izolate (*l*). În pereții chistului recunoaștem în afară de marile elemente fibroblastice (*b*), alte celule mari alungite (c^{I}). În acestea, nucleii sînt adesea împinși la periferie și foarte neregulați, pe cînd protoplasma e ocupată de globule hialine eozinofile, de dimensiuni neegale. *c*, o astfel de celulă cu doi nuclei mari. În *f*, o cavitate plină cu filamente de fibrină și tapisată cu mari elemente endoteliale, ale căror părți îndreptate către lumen trec în rețeaua fibrinoasă.

Fig. 53. — *Formație de celule și de nuclei într-un osteosarcom al tibiei.* Colorație după Heidenhaim. Mărit de 400 de ori.

Celula gigantă *G*, cu numeroase prelungiri, conține în centru o grămadă nucleară în degenerescență spumoasă (*a*), precum și mai mulți nuclei asemănători, din care unii complet resorbiți, lasă să se recunoască numai vacuolele rămase (*c*). În alte vacuole găsim în parte o rețea fină, în parte filamente terminate prin extremități ascuțite, cu puncte nodale (*b*). În aceste vacuole și în alte vacuole ale celulei gigante găsim nuclei mai mici, cu nucleoli mari; celula mai conține nuclei mari în care se găsesc numeroși corpusculi semănînd cu ochii păsărilor (*n*). În fine recunoaștem în această celulă gigantă, o celulă mai mică în cariochineză (*K*). Mai trebuie remarcat ca ceva deosebit, ghemul de filamente granuloase cromatice în K^{I}.

În jurul celulei gigante se văd diferite formațiuni speciale, mase hialine, elemente fibroblastice (*f*) parțial umflate, cu globuli hialini în protoplasmă (f^{I}), apoi diferite celule mari cu nucleu mare, de culoare închisă, fin reticulat (*Z*), sau cu nuclei ramificați, speciali, cu muguri (Z^{I}), sau cu o diviziune specială în formă de sculei (Z^{II}); în fine mitoze și celule mari în repaus, cu numeroase prelungiri.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA IV

Fig. 16. — *Nodul morvos al plămînului unui cal.* Hematoxilină-eozină. Mărire slabă.

În centru există o bronhie (*B'*) foarte dilatată, plină cu un dop de puroi (*c*), ale cărui elemente au perforat bronhia şi constituie nodulul morvos. Găsim în acesta noduli mai mici (*f*), şi recunoaştem şi aci alveolele, ale căror epitelii sînt în proliferare şi în mijlocul cărora s-au format celule gigante (*G*). Nodulul este înconjurat de o zonă hialină de ţesut degenerat şi de vase dilatate (*h*).

Fig. 24. — *Mixosarcom angioplastic al regiunii cervicale.* Preparat obţinut prin disociere. Mărit de 500 de ori.

v, un mic vas, de unde pleacă diferiţi muguri, formaţi în parte din mase protoplasmatice gălbui în măciucă (*p*), prezentînd din loc în loc formaţiuni fuziforme cu prelungiri lungi, constituiţi din mase protoplasmatice cu o cavitate şi numeroase prelungiri (*cr*). În continuarea acestor muguri, se formează apoi canale speciale, care sînt ocupate parţial de mase hialine (*r*). Vasele mai sînt în raport cu formaţiuni protoplasmatice mai mari, în care există globule roşii (*rp*). Se întîlnesc de asemeni, formaţiuni libere asemănătoare. Acestea conţin mase gălbui (*c*), altele prezintă numeroase vacuole în care apar mai tîrziu formaţiuni gălbui sau brune, semănînd cu globulele roşii. Din aceste formaţiuni pleacă de asemeni celule fuziforme sau prelungiri protoplasmatice mai mari, care formează reţele şi în punctele nodale ale cărora se întîlnesc celule gigante cu numeroşi nuclei, adesea cu mari globule roşii (*r*); *ir*, este o formaţiune asemănătoare mai mare; *tm* reprezintă ţesutul mixomatos al tumorii.

Fig. 25. — *Metastază pulmonară a unui sarcom angioplastic.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Cr, insulă angioplastică provenind dintr-o celulă mare, a cărui nucleu este împins către periferie, pe cînd protoplasma colorată roşiatic este stratificată la periferie şi formează un fel de membrană, iar restul protoplasmei a devenit un fel de reţea, în care apar formaţiuni eozinofile de dimensiuni inegale. Din această insulă se detaşează în *b* un mugure cu celule gigante; *k*, este o celulă mai mare cu mitoză şi conţine într-o vacuolă, un corp mare eozinofil; *k'* este o celulă mare rotundă cu mitoză în triaster. Protoplasma conţine vacuole dispuse în rozete în care sînt formaţiuni roşiatice semănînd cu globulele roşii; *k''*, cariochineză cu fragmente foarte scurte cromatice la mijloc şi de asemeni vacuole în rozete, cu globule eozinofile; *k'''*, figură cariochinetică, în aparenţă fără corp celular; *C*, celulă gigantă cu numeroşi nuclei de dimensiuni foarte inegale; *C'*, o mare celulă foarte neregulată, cu un nucleu; la periferie şi în vacuolele protoplasmei, găsim numeroase globule eozinofile; *C'''*, mari mase protoplasmatice cu resturi nucleare în centru şi cu mari vacuole confluente; *v*, un vas cu endotelii în proliferare.

Fig. 28. — *Sarcom cilindromatos al sternului cu metastază pulmonară.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

A, alveole pulmonare; *e*, epiteliu alveolar; *f*, epiteliu în proliferare şi descuamat; *v'*, vase ale tumorii cu pereţi hialini, proliferînd în interiorul alveolelor, înconjurate de un strat epitelial de celule mari; *k*, numeroase cariochineze, în parte multipolare (*k'*); *r*, mase protoplasmatice mai mari, cu numeroşi nuclei.

BCU IASI - UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 29. — *Osteosarcom peritelial al coapsei.* Safranină-hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

r, venă cu globule roșii și fibrină; *ca*, țesut interstițial conținînd corpusculi calcariomogeni, în spațiile perivasculare. Aceste cavități sînt tapisate cu celule mari cubice sau în măciucă și cu nucleoli (*c*). În afară de aceasta, recunoaștem aci mase protoplasmatice care tapisează aceste cavități și conțin șiruri de nuclei, căci corpul celular nu s-a diferențiat încă (c^{I}). Între aceste celule există figuri cariochinetice colorate în roșu. În general cariochinezele sînt detașate și libere în lumen. E vorba în parte de forme anormale multipolare.

Se poate vedea clar că masele celulare se ramifică prin înmugurire, prin aceea că formațiuni cu celule gigante apar la extremitățile rotunjite ale tubilor, adică ale ramificațiilor (c^{III}, c^{IV}). Aproape de limita proliferării, apar de asemeni mari celule gigante în lumenul canalelor, avînd în parte nucleii confluenți, în parte cu grămezi nucleare la centru (c^{II}). În alte părți vedem cum mase protoplasmatice mai mari se detașează din pereții canalelor și ajung în interiorul lor (c^{V}); c^{VI}, celulă gigantă cu nuclei mari și nucleoli foarte mari. Foarte interesantă e aci ramificarea și creșterea prin muguri cu celule gigante.

Fig. 36. — *Altă parte reticulară a tumorii.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

l, leucocite polinucleare în interiorul rețelei; *r*, un mic vas; *c*, celulă colorată în roșu, omogenă, cu o figură de diviziune în formă de mătănii; *k*, celulă gigantă cu o mitoză multipolară, o figură acromatică. În interiorul protoplasmei, granulațiuni albastre în vacuole.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA V

Fig. 26. — *Sarcom gigantocelular hemoragic.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

r, mic vas avind pereții cu celule modificate formați din celule fuziforme, în parte cu cariochineze (*c*): *l*, globule roșii palide și de o mărime inegală, mari, în jurul vasului, mai ales în spațiile din jurul celulelor gigante: r^{I}, foarte mare celulă gigantă, cu numeroși nuclei, neegal repartizați, în parte cu nucleoli. În interiorul acestei celule găsim o cavitate mai mare înconjurată de protoplasmă vacuolară; în cavitate, granulațiuni palide, roșiatice. Celula gigantă e în raport cu un țesut reticulat, care conține celule rotunde mai mari; c^{I}, celule gigante mai mici, cu grămezi de nuclei concentrici în mijloc. În protoplasmă găsim numeroase vacuole, care conțin formațiuni semănînd cu globulele roșii, dar fiind mai roșii.

Fig. 27. — *Sarcom gigantocelular.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

r, vas mic foarte dilatat, cu celule endoteliale mărite, conținînd o mare celulă gigantă (c^{I}). Aceasta conține în centru nuclei foarte mari și cîțiva foarte mici. În protoplasmă, numeroși globuli, mari, eozinofili, ocupînd cea mai mare parte a celulei; *cf*, mari celule fuziforme de natură fibroblastică; *k*, e un element mai mare, de asemeni fibroblastic, cu mitoză; *C*, o celulă gigantă cu mitoză, pe cale de diviziune și numeroase vacuole cu globule eozinofile de diferite dimensiuni; c^{I}, celulă mai mare, cu nuclei dubli, cu protoplasma spumoasă, în parte gălbuie, în parte roșiatică.

Fig. 30. — *Sarcom cu celule mari.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 800 de ori.

Tumoare de tip alveolar, de consistență moale, în parte în degenerescență chistică și mucoasă, în parte hemoragică, conține celule foarte mari. În *a* recunoaștem alveole cu celule foarte mari, care tapisează pereții (c^{III}) și sînt parțial în raport cu ei (c^{II}). Celulele au un nucleu palid foarte umflat, cu nucleoli mari, roșiatici, în afară de aceasta, recunoaștem aci celule cu cariochineză tipică (*k*). În interiorul acestor celule în diviziune, protoplasma conține numeroși globuli hialini, violeți, roșii și albaștri. În alte alveole, se văd chiar cu ochiul liber celule foarte mari, izolate (*C*).

Acestea conțin, în afară de mitoze multipolare, cu substanță cromatică relativ în cantitate mică, foarte mari globule roșii sau violete în vacuole, dar și nuclei mici violeți sau albaștri în interiorul rețelei protoplasmatice. C^{I} reprezintă o celulă mult mai mare, cu nucleul în repaus (*n*), a cărui masă spumoasă conține numeroase vacuole cu globule violete sau roșii. În protoplasma acestei celule se văd numeroase celule hialine roșii și roșiatice, precum și o rețea cu ochiuri mari, cu noduli albaștri și roșiatici și puncte roșii, cu prelungiri în parte radiate.

Fig. 31. — *Placenta în luna a 6-a.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

În spațiile sanguine *lc*, se văd vilozități ale corionului cu muguri (*b*) care sînt în parte pur protoplasmatici, în parte prevăzuți cu nuclei (b^{I}) sau există ca celule gigante (b^{II}) care se detașează, sau sînt liberi (b^{III}) formînd vacuole (b^{IV}). Acestea conțin glicogen sînt înconjurate de o zonă palidă, vacuolară și sînt în parte ocupate de bastonașe, fine. În epiteliile corionului găsim cariochineze (*k*), în interiorul vilozităților sînt vase dilatate cu pereți subțiri (*σ*), precum și vase sanguine (*r*) și celule gigante rotunde (*C*) într-o rețea cu ochiuri largi. În vilozități, recunoaștem grămezi nucleare dense, de culoare închisă, care aparțin sincițiului (*so*).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA VI

Fig. 33. — *Tumoare pornind din placentă, înaintînd în profunzimea uterului.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Țesut capsular cu leucocite polinucleare (*l*). Acesta e tapisat cu un fel de epiteliu, format din celule foarte mari (*c*), pe alocuri celule gigante (g^{I}), *v*, vas mic, cu sînge și leucocite, cu mărirea elementelor pereților. Vasul e tapisat de un strat de celule mari spumoase, cubice sau cilindrice. Între acestea există elemente speciale, astfel în g^{II}, mase protoplasmatice conținînd picături de grăsime, cu grămezi nucleare strînse, analoge cu celulele sincițiului. Apoi elemente foarte mari, celule gigante, cu nuclei mari, palizi și confluenți (*g*).

Între aceste celule gigante, găsim celule tot așa de mari cu mitoze speciale. În *k*, o mitoză simplă cu placă ecuatorială, în k^{I}, în trifurcație k^{II}, multidiviziune; k^{III} arată o așezare specială a substanței cromatice, semănînd cu streptococii.

Fig. 35. — *Metastază pulmonară a unei tumori placentare a uterului.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 700 de ori.

Tumoarea e formată din mase în formă de măciucă, confluente sau viloase care prezintă o constituție foarte variabilă. Mai întîi recunoaștem o substanță intermediară lichidă care conține numeroase formațiuni, mai ales leucocite polinucleare (*pl*), apoi granulații mai mari, roșiatice, hialine; formațiuni mai mari, net colorate în roșu, omogene, cu nuclei vacuolari speciali (*ch*). În aceste spații se află mase protoplasmatice deosebite (*p*), care prezintă figuri de diviziune alungite semănînd cu o omidă mătăsoasă sau păroasă și dispusă neregulat; chiar în protoplasmă găsim ici-colo leucocite și numeroși corpusculi roșiatici, hialini, care seamănă cu globulele roșii și care sînt incomplet formați. E vorba în realitate de o rețea angioplastică. Formațiuni asemănătoare dar mai rotunde există în p^{I} și p^{II}. Aci figura cromatică are o mare întindere și produce o umflare pronunțată a celulei. În p^{III}, nucleul e pe cale de diviziune; p^{IV} e o masă asemănătoare mult mai mare, în care alături de un rest nuclear (*r*) există o figură cromatică semilunară. Aceste figuri diferă în mod esențial de mitozele obișnuite; ele seamănă cu unele figuri descrise de Arnold în fragmentarea sa indirectă. În orice caz, părțile cromatice sînt mai subțiri, mai neregulate și mai confuze decît în adevărata mitoză. Celulele pe cale de mitoză sînt de asemeni foarte variabile; *m* arată o astfel de mitoză multipolară, cu figuri acromatice; protoplasma conține granulațiuni colorate în albastru, contrar maselor protoplasmatice descrise mai înainte, care conțin corpi roșii; *m'*, celulă alungită în bipartiție; *G*, celulă gigantă, cu protoplasma spumoasă și nuclei foarte mari, palizi, în parte confluenți. În *f*, o parte din nucleii granuloși este foarte închisă la culoare. Aceste spații speciale sînt tapisate cu elemente foarte mari, cubice sau polimorfe (*c*).

Fig. 37. — *Tumoare placentară a uterului cu metastază; părți roșiatice pulpoase din aceasta.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 750 de ori.

Aci distingem de asemeni spații goale (*H*), cu conținut fibrinos și cu numeroase leucocite cu nuclei fragmentați. În aceste spații goale se văd și formațiuni speciale; *c* este o masă ovală, roșiatică, mai mare, cu vacuole rotunde așezate destul de regulat, conținînd granulațiuni violete închis și inele; c^{I}, formațiuni analoge, care prezintă în mijloc mici granulațiuni speciale, violete, cu periferia palidă, formînd un fel de figură nucleară; c^{II}, formațiune analogă, cu un nucleu în formă de inel în mijloc; c^{III}, formațiuni mai mari, cu nuclei în formă de mătănii și protoplasmă roșie; c^{V}, formațiune hialină cu un corp (nucleu) omogen, violet închis. În aceste spații speciale cresc muguri conținînd

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

granulațiuni în parte grăsoase și amintind masele sincițiului, în parte elemente fibroblastice (*f*), în parte vilozități constituite din elemente mari cu nuclei mari, vacuole și protoplasmă spumoasă (*e*). Găsim aci diferite forme de mitoză (*m*), apoi muguri în măciucă (*k*), în care se văd în afară de părțile nucleare cu granulațiuni mari, mai multe mitoze delicate; *s*, formațiuni protoplasmatice care corespund elementului sincițiului.

Fig. 54. — *Ganglion al lui Gasser la un cîine tînăr, turbat, cu celule gigante nervoase.* Tionină. Mărire slabă.

g, celulă ganglionară normală; g^{I}, mici celule ganglionare de culoare închisă; g^{II}, celule ramificate de culoare închisă; *G*, mare celulă nervoasă; G^{I}, celulă gigantă mai mică; *v*, vas.

Fig. 55. — *Același preparat, la o mărire puternică.*

G, celule gigante nervoase; *g*, celule palide; g^{I}, celule ganglionare de culoare închisă; m^{I}, mici celule unghiulare ganglionare; *m*, mici celule rotunde cu granulațiuni metacromatice; *v*, venă mică.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA VII

Fig. 32. — *Mare tumoare difuză a uterului cu producere de metastaze, plecînd de la inserția placentară.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Tumoarea consistă în mare parte din celule spumoase poliforme (*c*), cu nuclei mari și nucleoli, care formează grupuri între care se află țesut în parte fibros, în parte reticulat. În cel din urmă mai ales, găsim numeroase leucocite polinucleare cu nuclei fragmentați (*l*). Între celulele mari găsim de asemeni cariochineze multipolare (*k*), cu granulațiuni mari albastre în protoplasmă. Aceste figuri dau loc fără îndoială la celule polinucleare (c^{I}). În mijlocul tumorii se vede o foarte mare formație celulară (c^{II}) constituită din nenumărate globule de mărime inegală și inegal colorate, asemănătoare cu globulele roșii. Această masă trebuie să fie considerată ca o celulă foarte mare, căci se vede în *n* un nucleu foarte mare, lobat, care corespunde acestei celule. În interiorul acestei mase au imigrat leucocite și mai găsim acolo o celulă mare pe cale de proliferare (k^{I}), cu granulațiuni.

Fig. 34. — *Sarcom al țesutului subcutanat al gîtului.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

gc, celule gigante, în parte confluente și prevăzute cu prelungiri, în parte angioplastice; *h*, formațiuni hialine gălbui în interiorul acestor celule, în vacuole; *gc'* o formațiune asemănătoare care trece într-un vas; *b*, vas mic; *h'*, masă protoplasmatică, cu prelungiri, conținînd mari granulațiuni hialine; *f*, fibroblaste.

Fig. 40. — *Melanosarcom provenind dintr-un* naevus. Safranină. Mărit de 400 de ori.

Într-un țesut fibrosarcomatos (*f*), conținînd pe alocuri celule gigante (*c*), în lungul vaselor se dezvoltă grămezi de celule mai mari, care iau naștere plecînd în parte de la elemente fibroblastice, celule mari fuziforme sau în măciucă, adesea polinucleare, prevăzute de multe ori cu pigment negru și înmulțindu-se prin cariochineză. În alte locuri, în *r*, vedem endoteliile micilor vase, a căror proliferare cu numeroase cariochineze, duce la geneza de formațiuni mari, pigmentare, în formă de măciucă rotunjită. În fine rezultă tromboze în mijlocul vaselor (*d*) formate din endotelii proliferate din mase celulare foarte complicate, încapsulate, cu cariochineză (*cc*); *r'*, o formație liberă cu un spațiu conținînd globule de sînge în interior, probabil o secțiune transversală a unui vas în proliferare; *e*, spațiu perivascular, umplut de asemeni de elemente în formă de măciucă și de celule gigante, produse prin cariochineză.

Fig. 45. — *Proliferare neoplazică difuză a ependimului ventriculilor,* în formă de mase medulare pătrunzînd în creier. Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

m, resturi ale proliferării nevrogliei; ele sînt înconjurate de o zonă de mase protoplasmatice conținînd numeroși nuclei, care sînt dispuși ca în celulele gigante prin corpi străini (c^{I}). Acestea formează muguri către periferia resturilor de nevroglie. Mai găsim

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

aci mase protoplasmatice deosebite, roșiatice, cu nuclei în formă de măciucă (c^{II}), sau cu mase cromatice mari, confluente, dispuse în raze (c^{IV}). Formațiuni analoge conțin globule roșii și globuli de culoare închisă și complet omogenă (c^{III}). Între acestea recunoaștem ici-colo celule ale nevrogliei, mărite, cu fibre (n'). Cea mai mare parte a tumorii e formată în celule alungite, cu nuclei mari, ovali; protoplasma e în parte fibroasă (f). Alături de acestea, mai găsim încă muguri cu numeroși nuclei plecînd din micile vase (c), celule gigante mai mici, cu nuclei mari, precum și mitoze (k), pe alocuri în pereții vaselor mici cu endoteliile enorm mărite. În fine recunoaștem aci și adevărate celule gigante, cu mitoze multipolare (k'); v, un vas mai mare; v^{I}, un vas mai mic, conținînd fibrină și globule roșii.

Alături de această figură, găsim celule mari, cu mitoze multipolare, ale căror cromozomi prezintă o culoare fie roșie (b), fie albastră (a), fie verde-brună (d) (pigment).

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA VIII

Fig. 38 şi 39. — Mitoze speciale ale tumorii, aparţinînd figurii 37, planşa VI.

Fig. 41. — *Perle epiteliale ale unui cancroid*, înconjurate de celule gigante. Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

P, masă celulară cu granulaţiuni cromatice în interiorul perlei epiteliale ; *p*, elemente epiteliale ale acesteia. Masa celulară e înconjurată de un spaţiu liber de natură limfatică, în care se întind celule gigante cu nuclei împrăştiaţi. Pe alocuri se văd cum pleacă vase limfatice (*l*) din celule gigante, sub formă de muguri mari, pentru a se duce la periferia mugurilor epiteliali (*RZ*). Această formaţiune este complet înconjurată de elemente asemănătoare. Pe alocuri se recunoaşte formarea de celule gigante provenite din endotelii, care tapisează vasele dilatate (RZ^{I}), pe cînd din ţesutul conjunctiv chiar, pleacă muguri polinucleari, reprezentînd celule mai mici, în formă de măciucă (RZ^{II}).

Fig. 42. — *Epulis*. Necolorat. Mărit de 400 de ori.

Recunoaştem aci, între celulele fuziforme (*s*) şi fibrele conjunctive, numeroase cavităţi, ocupate de celule gigante şi de globule roşii. Nicăieri nu recunoaştem un vas caracteristic dar globulele roşii se află în spaţii care sînt tapisate de celule fuziforme, de unde pătrund în interior prelungiri ramificate (s^{I}). În orice caz, la pereţi sînt aplicate pe alocuri celule mai mari, care par să fie endotelii mărite, detaşate (*e*), dar de obicei cavitatea e ocupată de o celulă gigantă, în interiorul căreia sînt numeroşi nuclei împrăştiaţi şi vacuole. Acestea conflueazā şi în interiorul lor pătrund apoi globule roşii (*gr*). Uneori apare o celulă gigantă mai mică, cu un lumen regulat, ca o secţiune transversală a unui vas (v^{I}). La periferia celulei gigante găsim de asemeni globule roşii în vacuole. Pe alocuri se recunosc vase (*v*) foarte dilatate, ale căror pereţi emit apoi celule gigante, cu protoplasma neomogenă, spumoasă sau reticulată, cu contur regulat.

Fig. 43. — *Rhabdomion al uterului cu degenerescenţa fibrelor musculare, cu celule gigante.* Hematoxilină-eozină. Mărire slabă.

m, stratul muscular profund al uterului ; m^{I}, stratul muscular superficial, cu elemente musculare mărite ; *scl*, stratul scleros, cu vase sanguine şi limfatice dilatate, în care pătrunde ţesut în proliferare (*e*) ; *s*, ţesut submucos, profund, cu infiltraţie celulară ; ms^{I}, insule cu fibre musculare striate în proliferare şi cu celule gigante ; *a*, arteră mică, înconjurată de fibre musculare striate, în proliferare celulară ; (*ms*) proliferare superficială cu vase mici, înconjurate de ţesut de granulaţie (*r*) şi de fibre musculare împrăştiate, în parte cu celule gigante (ms^{II}).

Fig. 44. — *Proliferare de celule musculare ale uterului* într-un caz de infecţie puerperală. Albastru de metilen-eozină. Mărit de 400 de ori.

m, fibre musculare normale ; m^{I}, fibre musculare mărite ; m^{II}, pregătire pentru diviziunea nucleară ; m^{III}, creşterea mai pronunţată a celulei musculare cu îngroşarea protoplasmei şi diviziunea nucleului ; m^{IV}, fibră musculară cu patru porţiuni nucleare foarte îngroşate printr-o substanţă, în mijlocul celulei, formînd un fel de celulă gigantă ; m^{V}, diviziune a celulelor musculare foarte mărite, fiecare porţiune conţinînd un oarecare număr de fragmente musculare foarte mărite. Aceste porţiuni produc adevărate celule gigante musculare dintre care unele (*i*) pătrund în vase (*v*.) ; *fc* celule ale ţesutului conjunctiv.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 46. — *O parte din rhabdomionul din fig. 43, la o mărire mai puternică* (200). Hematoxilină-eozină.

Țesutul uterului e mai bogat in elemente conjuctive, pe cind celulele musculare apar mai laxe și mai disociate(*m*). În spații mari de natură limfatică, există aci mai întîi celule rotunde asemănătoare cu epiteliul, care tapisează spațiile și le umplu in parte. În ele sint numeroase mitoze (*k*). Alte spații de același fel sint in întregime umplute cu celule asemănătoare (*a*). În spațiile mai mari, există formațiuni speciale semănind cu celulele gigante sau in măciucă, al căror pedicul prezintă uneori striațiune transversală (*g*). Aceste formațiuni au din loc in loc prelungiri și in interior, in parte nuclei in repaus in parte mitoze (*G*). Unele din aceste spații (a^I) sint in întregime umplute cu acest fel de elemente musculare striate, pe cale de proliferare.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA IX

Fig. 47. — *Hipertrofie nodulară și proliferare interstițială a ficatului unui copil sifilitic de 4 ani.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

Formație de celule gigante în interiorul unui lobul în proliferare; *f*, țesut conjunctiv în proliferare, în parte sub formă de muguri; *c*, capilare ale căilor biliare; (*b*) trabecul hepatic cu diviziune și diferențiere a celulelor, astfel că se formează un canal în interiorul lor; *B*, vase intralobulare foarte dilatate și în parte cu hemoragie; *G*, muguri cu celule gigante, provenind net din celulele trabeculelor hepatice alterate (b^I); G^I, celule gigante detașate, de aceeași origine, cu protoplasma granuloasă colorată în roșu și cu nuclei în parte periferici, în parte centrali.

Fig. 48. — *Adenocarcinom primitiv difuz al ficatului*, sub forma unei tumori cu celule gigante. Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

c, venă care conține o celulă gigantă. Aceasta prezintă la periferie infiltrație grăsoasă, în mijloc o aglomerare nucleară de culoare închisă, la periferie nuclei palizi cu nucleoli rotunzi, apoi într-o vacuolă, bastoane roșiatice. Figura reprezintă o nodozitate a tumorii, care provine din acinii normali ai ficatului, înlocuiți printr-o proliferare activă, astfel că ficatul pare constituit numai dintr-un țesut cu celule gigante. Se poate vedea în această figură ca și în precedenta, cum capilarele intralobulare se dilată și produc cavități sanguine (*c'*), în care alternează mari mase globuloase sau semilunare, granuloase, și globule roșii. Celulele gigante care formează tumora se dezvoltă din mugurii cu celule gigante (*k*) și pedicul, care pleacă de la capsulă sau din trabeculele celulelor ficatului; apoi protoplasma se umflă în formă de semilună, pe cînd nucleii se înmulțesc și sînt situați ici-colo în celulă, pe cînd protoplasma e ocupată de mici vacuole bine delimitate sau de canale conținînd mici formațiuni roșii, hialine.

Din muguri se detașează apoi celule gigante libere (k^I), care au aceeași structură. La alți muguri cu celule gigante (G^I) distingem ramificații secundare și muguri de asemeni în formă de celule gigante, unde ramificațiile prezintă uneori caracterele ramificațiilor vasculare. În *G* se recunoaște o mare celulă gigantă, mai diferențiată.

Distingem la aceasta un pedicul (*s*), pe alocuri un fel de membrană sau o celulă plată, cu nucleu plat (*z*). Din aceste celule care reprezintă într-adevăr părți de capilare, pătrund apoi celule fuziforme (*f*) în interiorul celulelor gigante; la periferie, protoplasma celulei gigante este infiltrată cu grăsime; către centru, devine roșiatică, omogenă, dar conține aci numeroase mici vacuole sau canale sinuoase (*c*), care sînt în raport cu un filament roșu și o rețea, și prin care o parte din celulă e împărțită în sectoare inegale (*n*). În interiorul vacuolelor și canalelor găsim globule roșii, hialine, transversale și filamente de diferite grosimi. Prin comparație și prin originea acestor formațiuni, e fără îndoială că e vorba de capilare ale căilor biliare în interiorul celulei gigante.

Alte mici celule gigante G^{II} nu prezintă nici un fel de diferențiere, sînt umplute aproape complet cu grămezi celulare strînse, de culoare închisă, confluente și dau impresia maselor sincițiului. G^{III} este o celulă gigantă, înconjurată de o membrană aproape completă și la care putem recunoaște clar două feluri de nuclei: nuclei palizi situați la periferie, cu nucleoli de culoare închisă și o aglomerare nucleară centrală formată din nuclei mici, de culoare închisă. Aci recunoaștem de asemeni diferențierea și detașarea părții centrale a protoplasmei de partea periferică, prin care se pregătește formarea unei cavități.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În acelaşi fel se comportă celula G^{IV}; pătura periferică a nucleilor pare să se diferenţieze încă şi mai mult şi, pe alocuri, este dispusă sub formă de şiruri de nuclei alungiţi, ca şi cum s-ar fi format aci un epiteliu cilindric. Aglomerarea nucleară centrală e aci clară şi înconjură în parte o cavitate centrală cu conţinut roşu, hialin, pe cînd în celulă sînt răspîndite cavităţi mici. Mai puţin clară e cavitatea centrală în G^{V}, dar fără îndoială că e vorba aci de formarea de capilare biliare. Această celulă e interesantă pentru că partea sa periferică se detaşează de restul celulei.

Fig. 49. — *Un cancroid al buzei.* Coloraţie cu picrocarmin. Mărit de 200 de ori.

Se recunoaşte aci o înmugurire specială şi o îmbucare a unor părţi din epiteliu, care ajunge apoi la o proliferare nucleară şi la o formare de vacuole (e) în celulele îmbucate: z este o celulă normală; z^{I} o celulă cu nuclei tineri, mai bine coloraţi; z^{II} conţine doi nuclei în diviziune indirectă; z^{III} mugure nucleat al unei celule epiteliale; z^{IV}, mugure tînăr strangulat, în interiorul unei celule epiteliale mărite, cu mai mulţi nuclei.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA X

Fig. 50. — *Carcinom al straturilor epiteliale mai profunde, provenind în parte din glandele sebacee.* Tratat prin pioctanină. Colorație hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Se recunoaște perfect aci originea celulelor gigante, care s-au format în interiorul insulelor canceroase. La periferie se găsește un strat de celule cilindrice (*cc*), cu numeroase mitoze (*m*), dar pe cînd aci mitoza e tipică, ea devine atipică foarte bogată în cromatină și multipolară (*gm*) către centru; paralel apar aci celule gigante (*gz*) sau, în locul lor celule cu nuclei lobați într-un mod special sau radiați (*gz'*). De altfel țesutul e aci colorat în roșu la centru, pe cale de degenerescență; nucleii sînt palizi sau au dispărut. Trebuie să mai remarcăm imigrarea numeroaselor leucocite polinucleare (*l*). În *r* găsim o insulă de celule eozinofile, în care se recunosc de asemeni numeroși nuclei mici și vase sanguine.

Fig. 51. — *Carcinom epitelial al buzei,* tratat prin pioctanină, colorat prin hematoxilină-eozină și pe cale de regresiune. Mărit de 1000 de ori.

I, țesut interstițial bogat în celule cu nuclei în degenerescență în parte fibrilară (*f*). Din acest țesut, muguri cu celule gigante pătrund în țesutul epitelial, în parte cu cariochineze (*k*). Celulele epiteliale sînt pe cale de proliferare foarte pronunțată; *e*, celulă gigantă normală, cu nucleoli roșii și albaștri; e^{I}, o celulă gigantă în mitoză multipolară; e^{II}, mitoză analogă formînd un ghem constituit din nuclei semănînd cu streptococii; e^{III}, celule gigante epiteliale, cu nuclei radiați; e^{IV}, celule gigante epiteliale, conținînd o aglomerare de nuclei strînși, de culoare închisă, de mărime inegală.

Fig. 52. — *Schir al esofagului.* Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

Între bandele groase conjunctive colorate în roz (*f*), găsim insule și șiruri carcinomatoase. Aceste șiruri se caracterizează în general printr-un singur strat de celule cilindrice (*z*), cu mitoze interpuse (*m*) și corpusculi îmbucați într-un mod special (*gz*). Se poate observa că aceste șiruri epiteliale se întind în formă de muguri, prin producerea de mitoze multipolare la extremitatea șirurilor (m^{I}) care duc la formarea de celule gigante sau de muguri cu celule gigante, cu numeroși nuclei.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA I

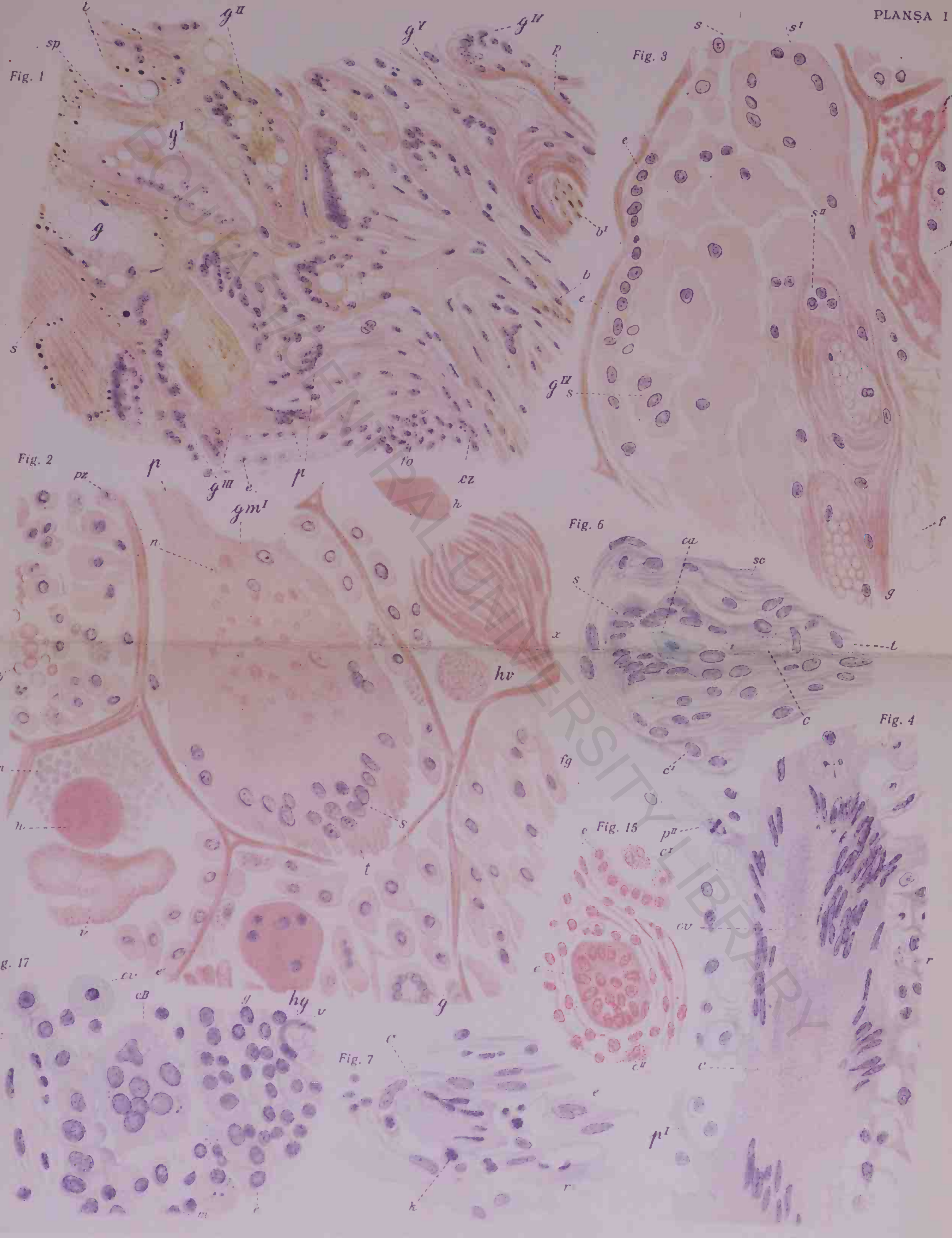


Fig. 1
sp
i
g^II
g^I
g
s
g^V
g^II
p
b^I
b
e
g^III
e
p
fo
cz
Fig. 3
s
s^I
r^I
e
s^II
r
g^II s
f
g
Fig. 2
pz
p
gm^I
n
h
x
hv
b
m
h
s
t
v
e
g
fg
Fig. 6
cu
sc
s
t
c
c^I
Fig. 4
p^II
c^I
Fig. 15
e
cv
r
c
c^II
C
p^I
Fig. 17
cv
cB
g
hy
v
tc
m
e
Fig. 7
C
e
k
r

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU „M. EMINESCU” IAŞI

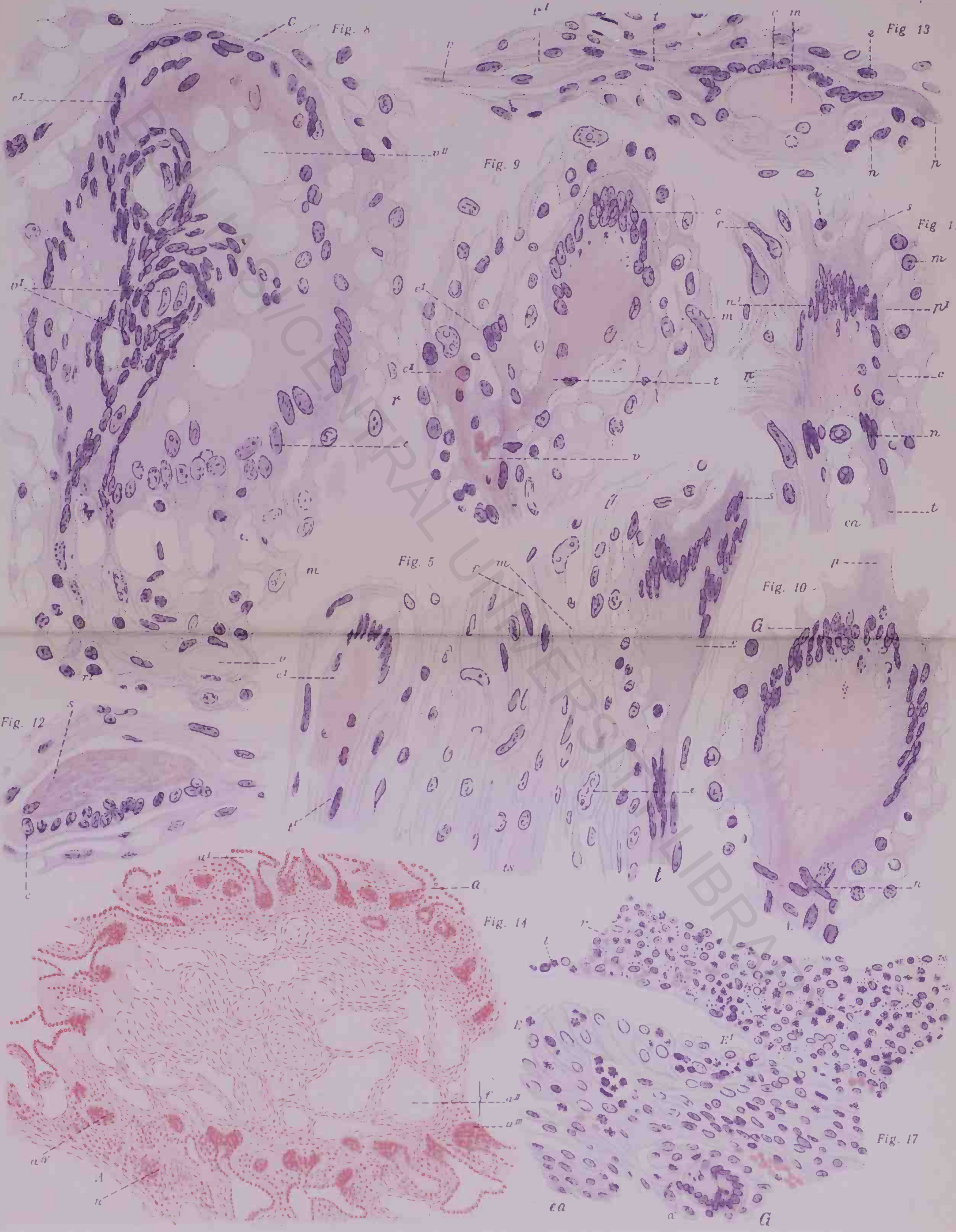


Fig. 8
C
cI
vII
vI
c
m
v
rI
Fig. 9
cI
c
r
t
v
r
Fig. 13
vI
t
c
m
e
n
n
p
Fig. 11
l
s
r
m
nI
pI
m
c
n
t
ca
Fig. 5
r
m
cI
tI
ts
s
c
c
l
Fig. 10
p
G
n
l
Fig. 12
s
c
Fig. 14
aI
a
f
aII
aIII
aIV
A
n
Fig. 17
r
l
E
EI
ca
a
G

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BIBL. „M. EMINESCU" IAȘI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA III

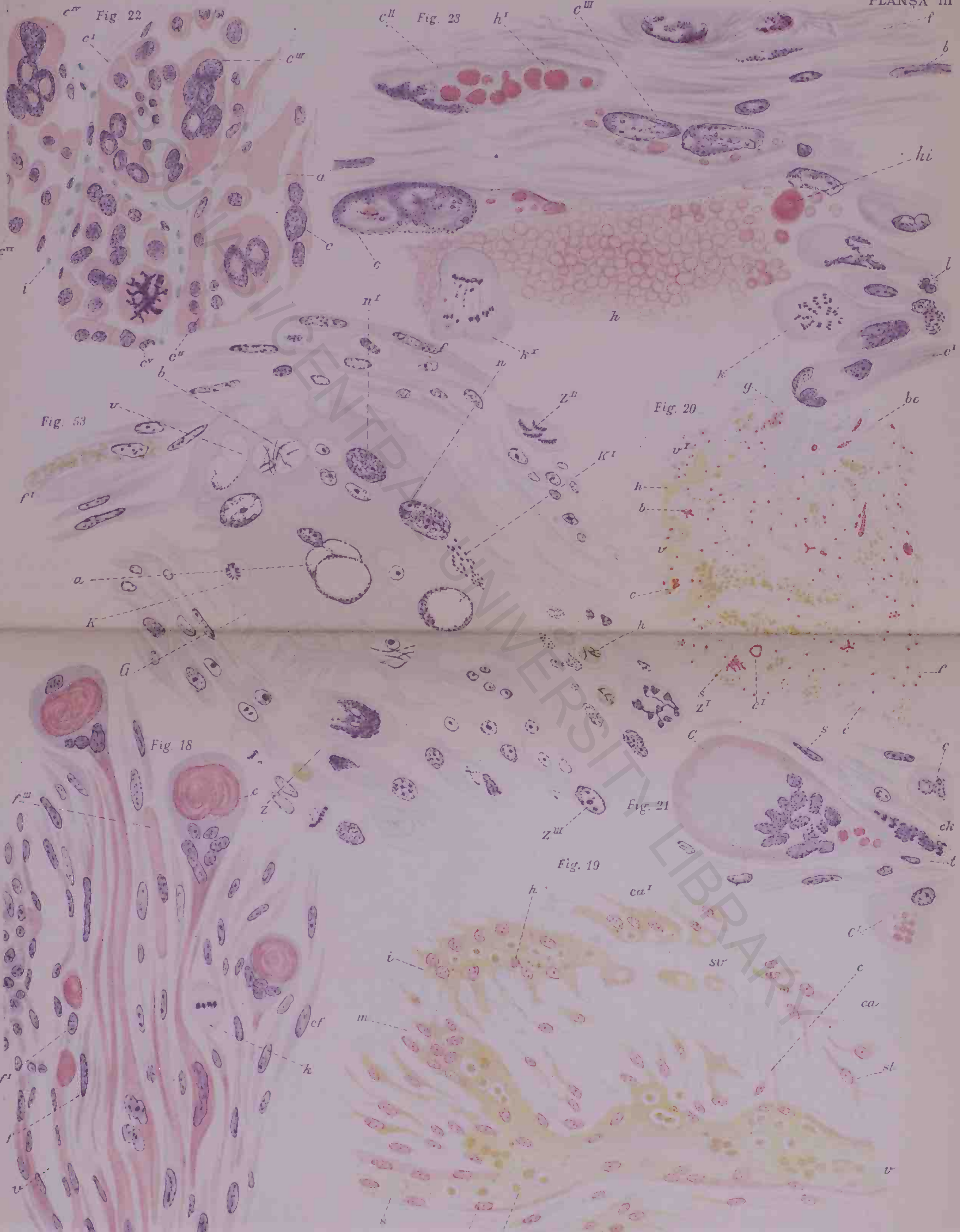


Fig. 22

Fig. 23

Fig. 20

Fig. 53

Fig. 21

Fig. 18

Fig. 19

c^IV
c^I
c^III
a
c
c^II
i
c^V
c^II
c^II
h^I
c^III
f
b
hi
c
h
l
c^I
k
n^I
k^I
n
f
b
v
f^I
Z^II
K^I
g
bc
v^I
h
b
v
c
a
K
G
h
Z^I
c^I
s
c
f
C
s
c
ch
t
f^III
c
Z
Z^III
f^I
f
v
cf
k
h
ca^I
i
sv
c
ca
m
st
c^I
v
s

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

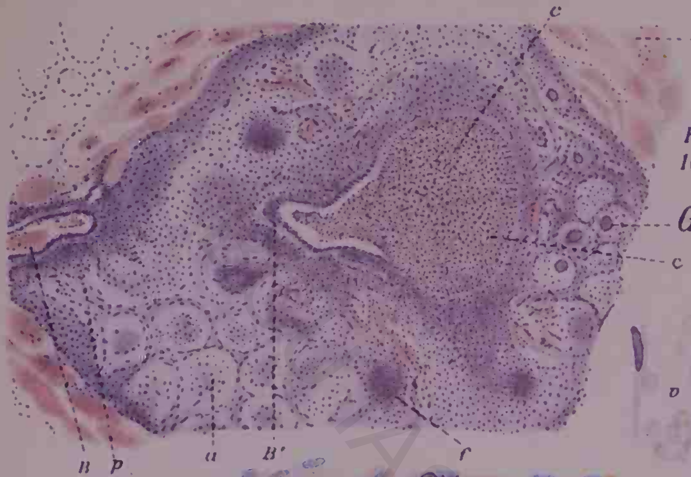


Fig. 16

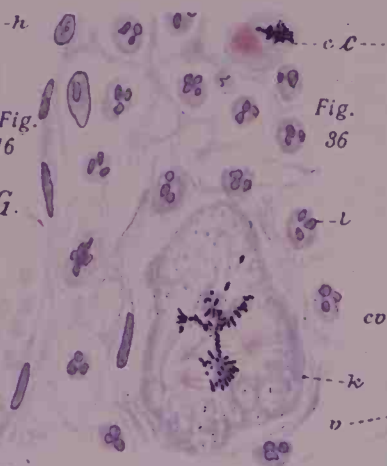


Fig. 36

Fig. 24

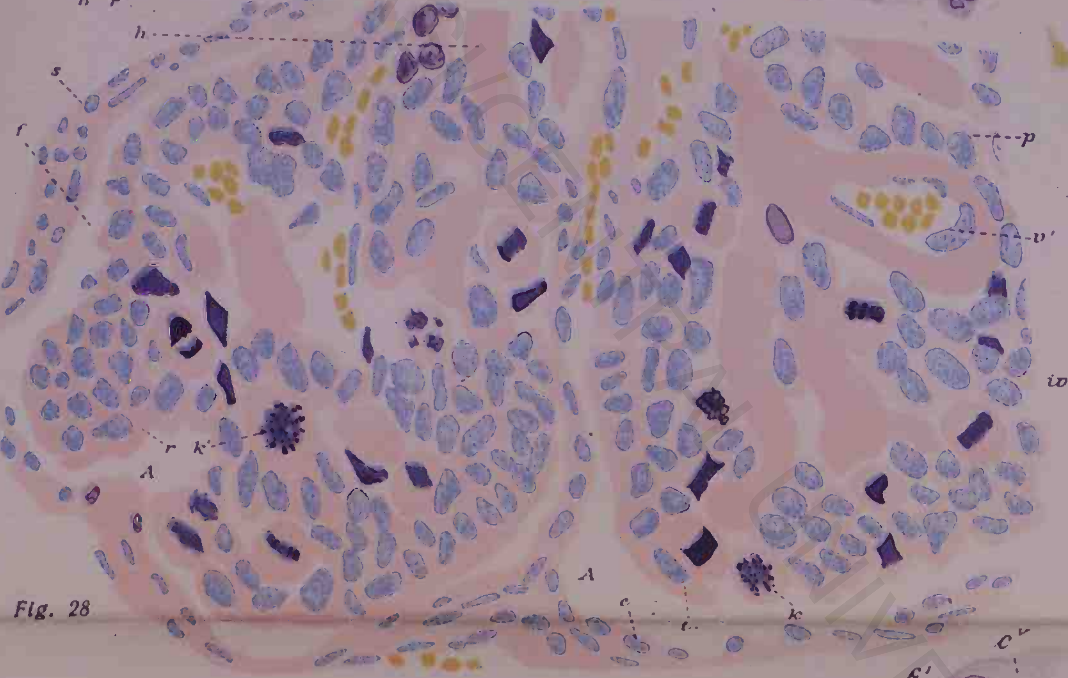

h
s
f
p
v'
r
k
A
A
c
i
k

Fig. 28

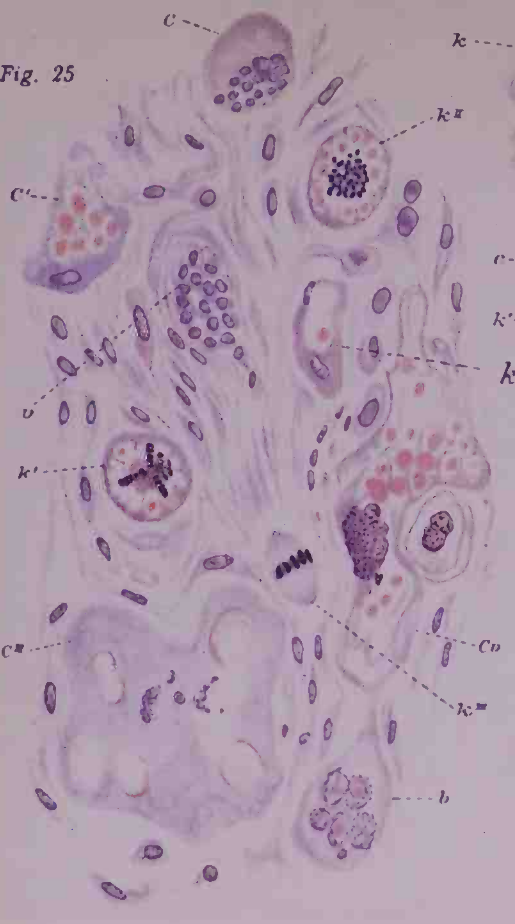

c
k II
c'
k
v
k'
c III
cv
k III
b

Fig. 25

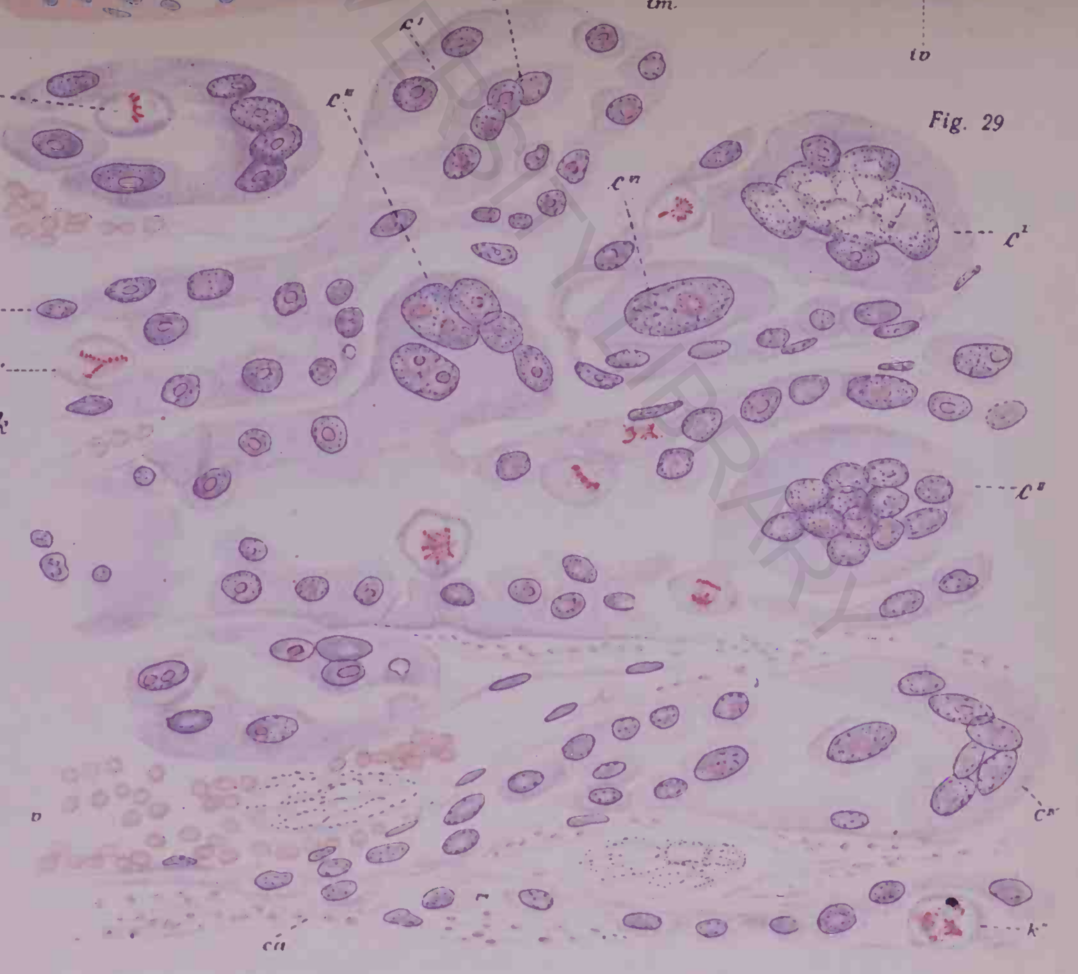

tm.
c v
c'
k
c III
c II
c I
c
k'
c II
c IV
v
ca
k

Fig. 29

„M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA V

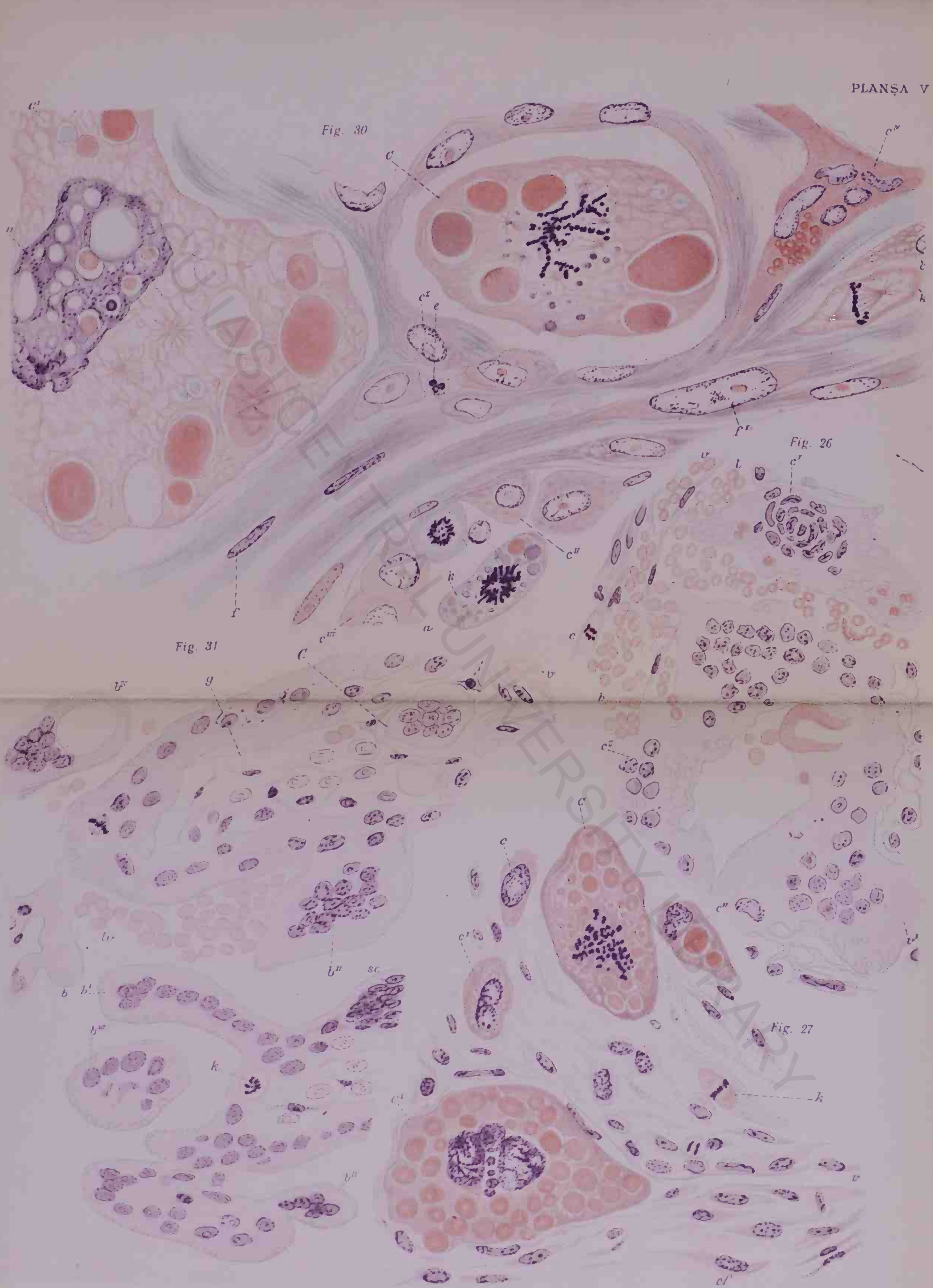


Fig. 30
c'
n
c
c^x
e
f
f^v
c^v
k
Fig. 26
v
l
c^I
c^{II}
k
a
c^{III}
c
b
c^x
Fig. 31
b^v
g
C
v
lv
b^{II}
sc
b
b'
b^{III}
k
Fig. 27
c
c'
c^{II}
v^I
k
v
cl

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. "M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 33

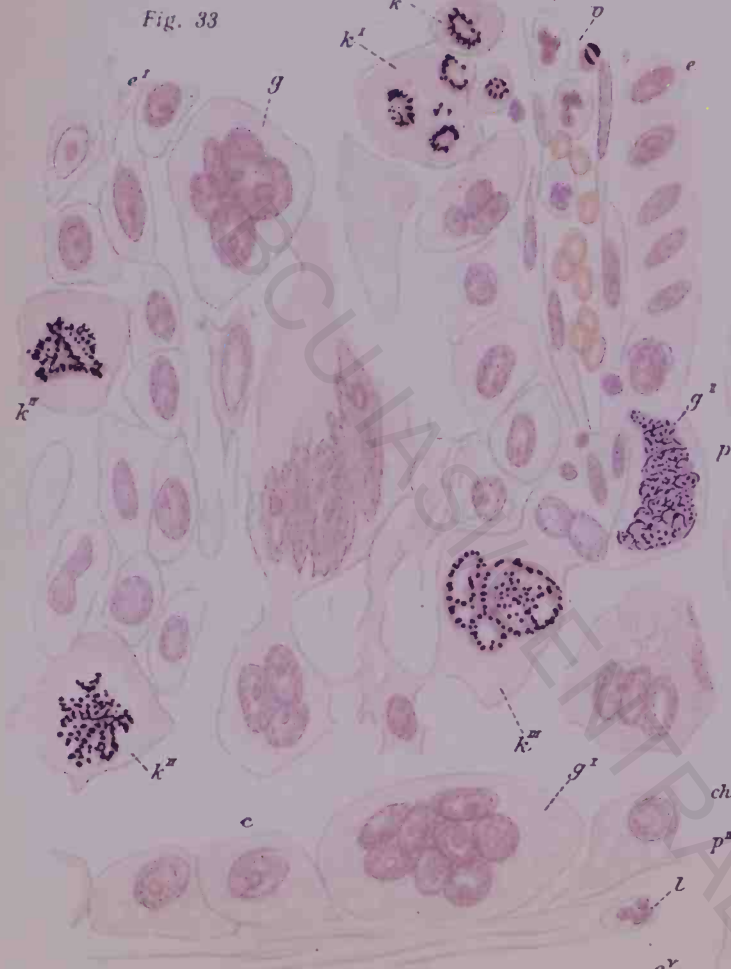

k
k'
v
e
e'
g
k''
g''
k'''
k''
g'
c
l

Fig. 35

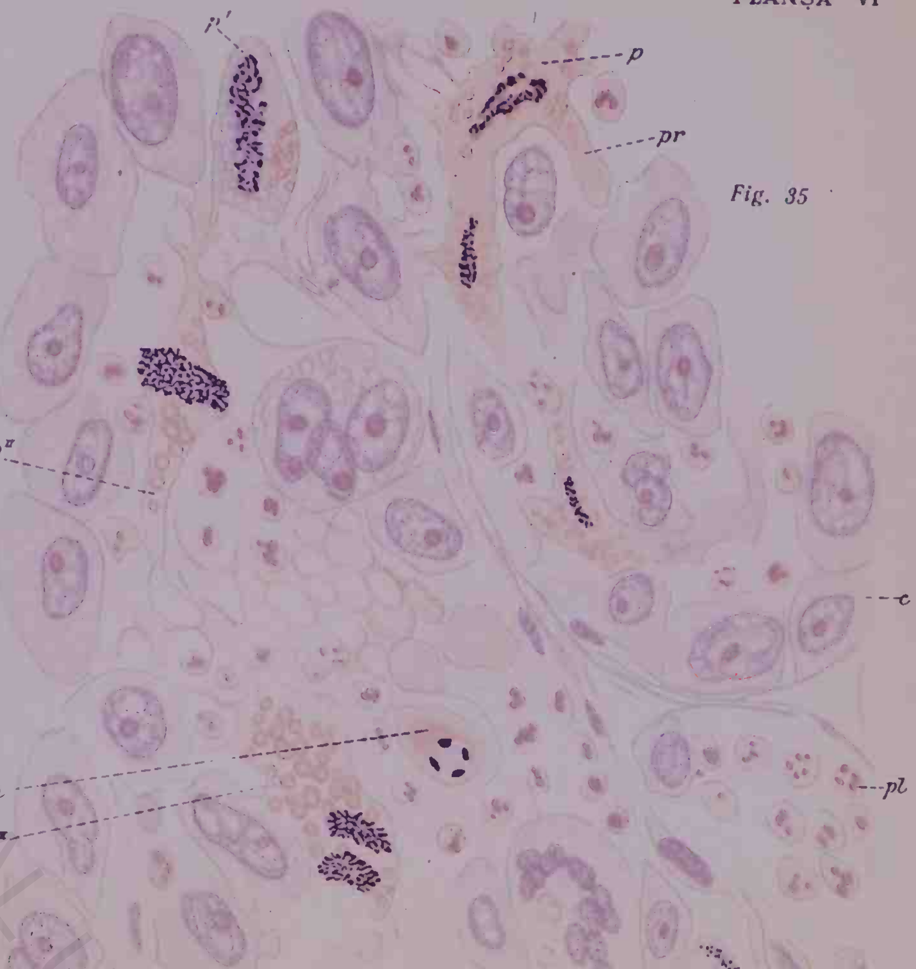
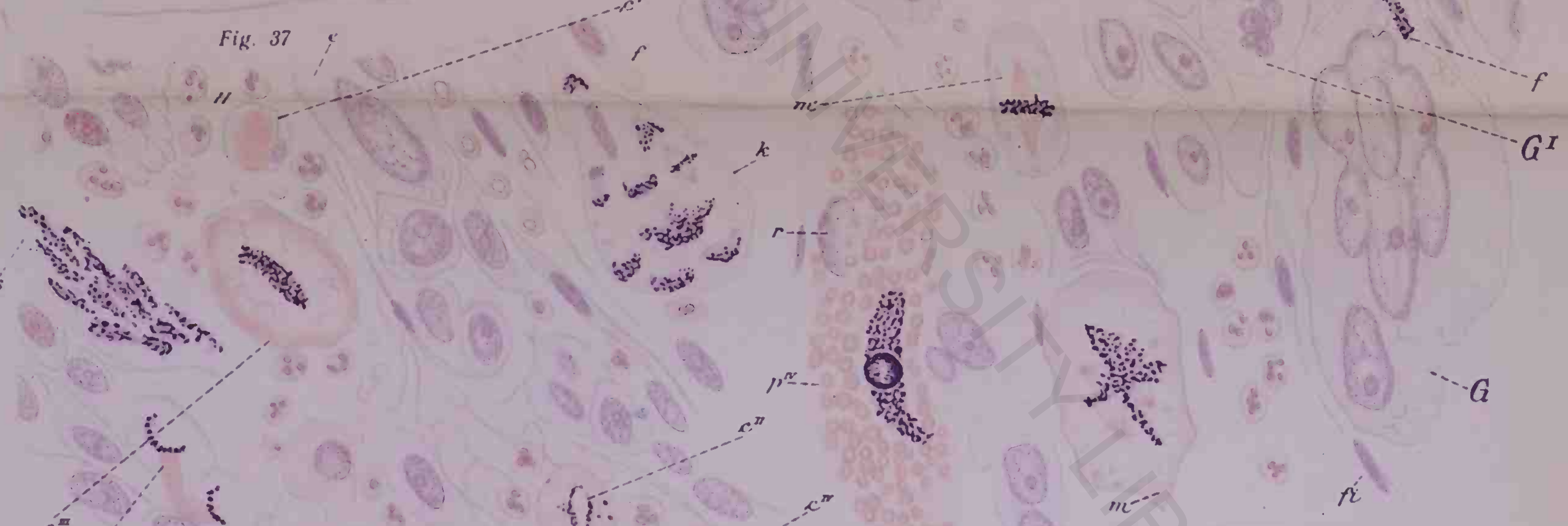

p'
p
pr
p''
c
ch
p'''
pl

Fig. 37


c
H
c^V
f
k
m^c
f
G^I
r
s
p^IV
G
c'''
m
c''
fi

c^IV
l
m^c
c
s
H
c

Fig. 54

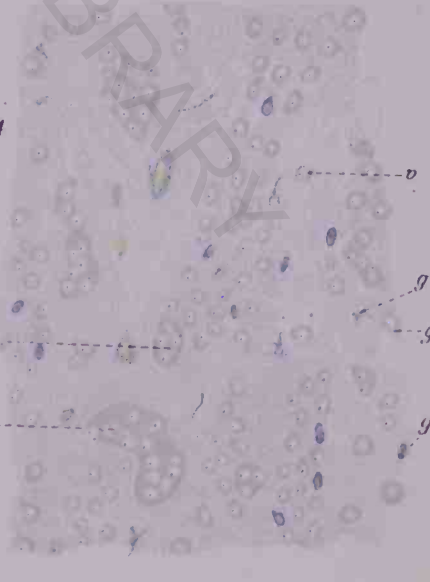
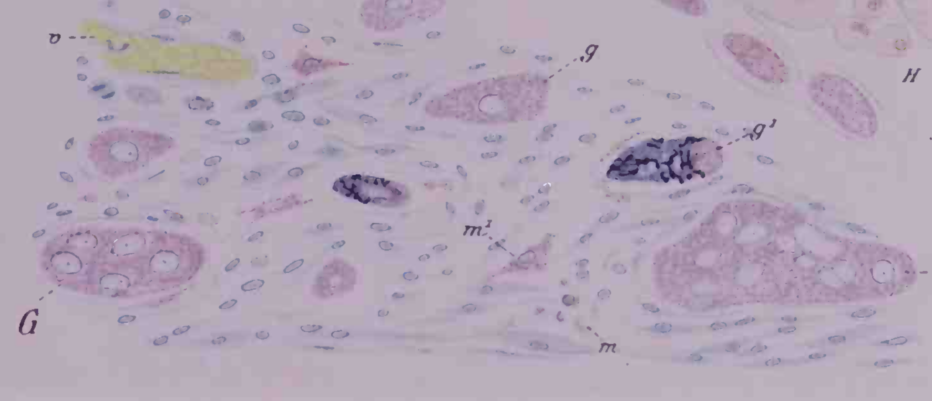


Fig. 55



B.C.U. M. EMINESCU IAȘI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 32

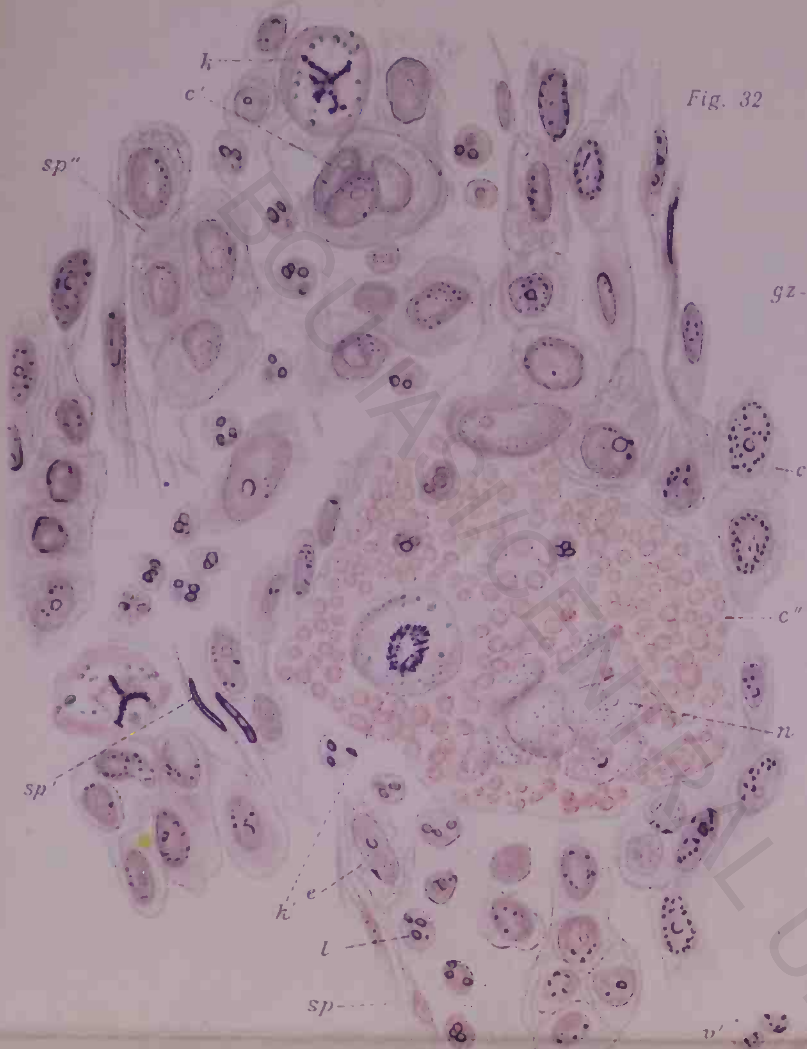

k
c'
sp''
c
c''
n
sp'
k
e
l
sp

Fig. 34

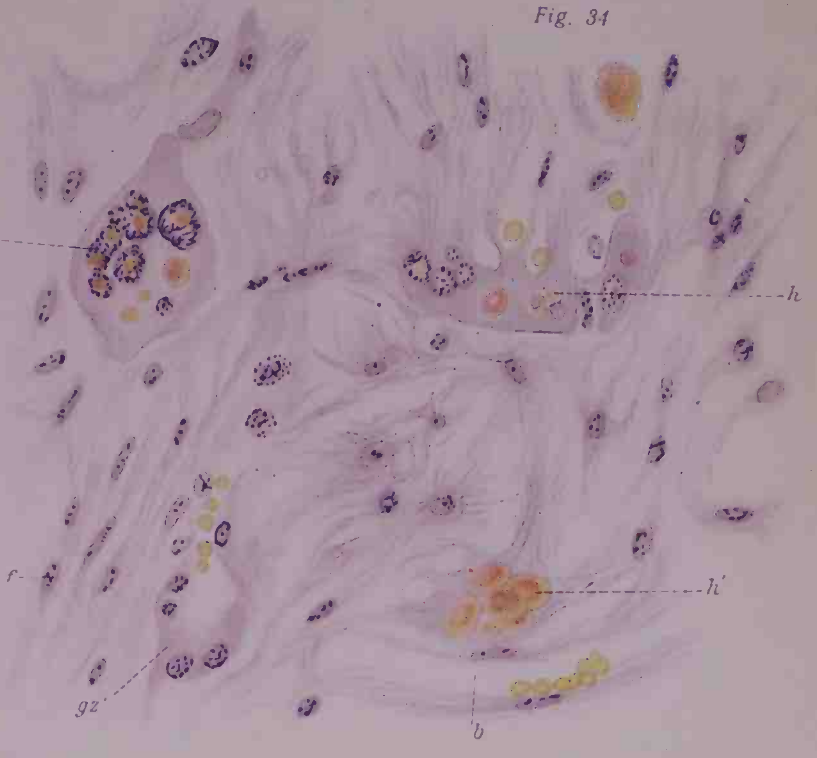


Fig. 40

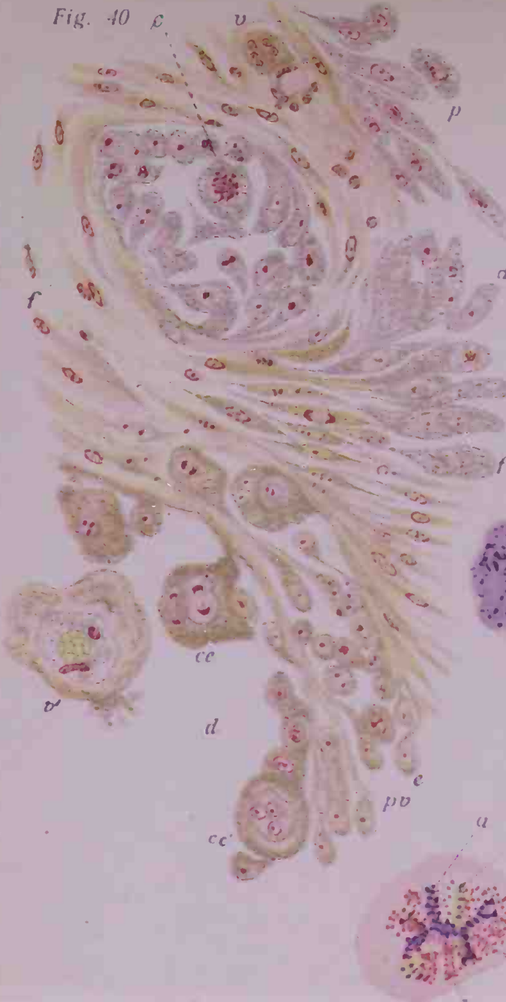
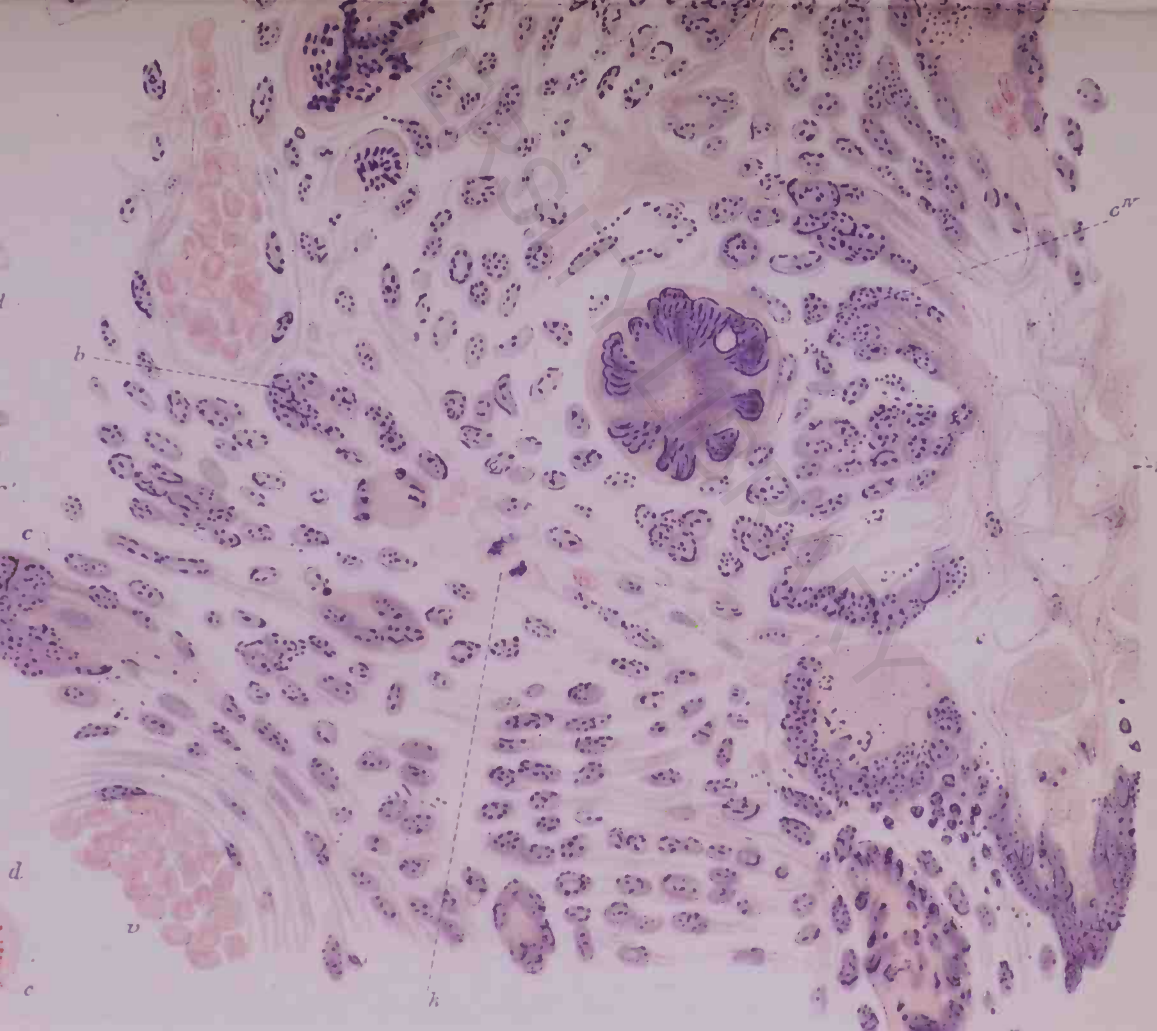

c
v
p
d
f
f'
ce
v'
d
e
pv
cc'
a
d
c

Fig. 45


c'''
n'
v''
k'
f
v'
c^r
c^IV
b
c
k
v

B.C.U. "M. EMINESCU" IAȘI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA VIII

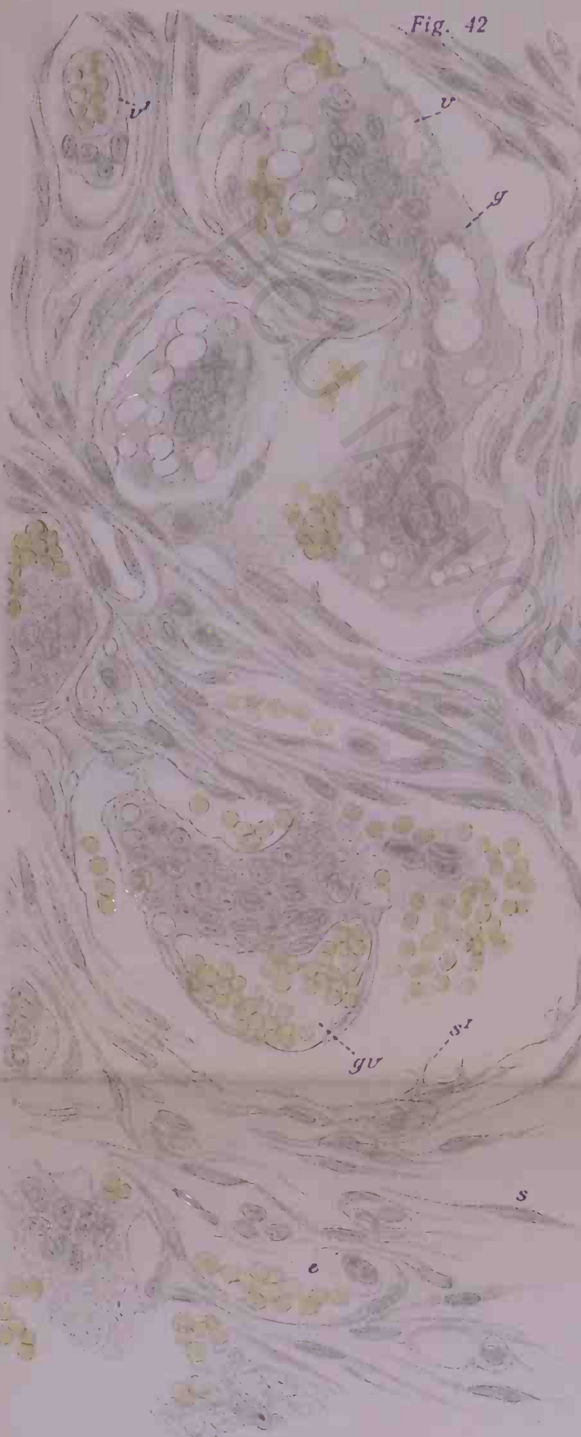


Fig. 42
v'
v
ts
g
gv
s'
s
e

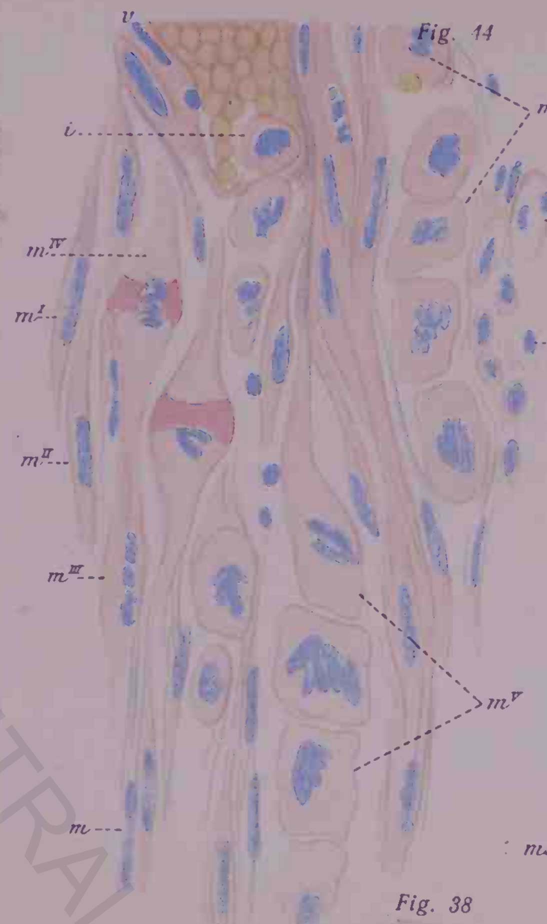


Fig. 44
v
i
m^IV
m^I
m^II
m^III
m
m^V
c
fc
m^V

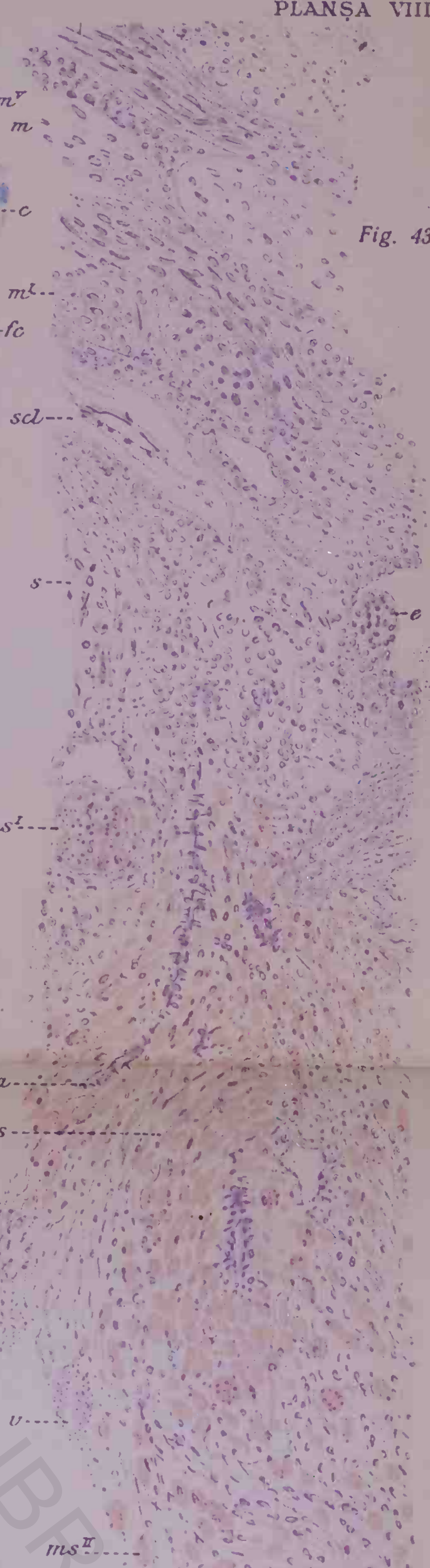


Fig. 43
m
m^I
sd
s
e
ms^I
a
ms
v
ms^II

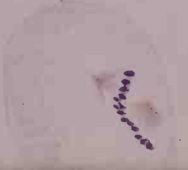


Fig. 38

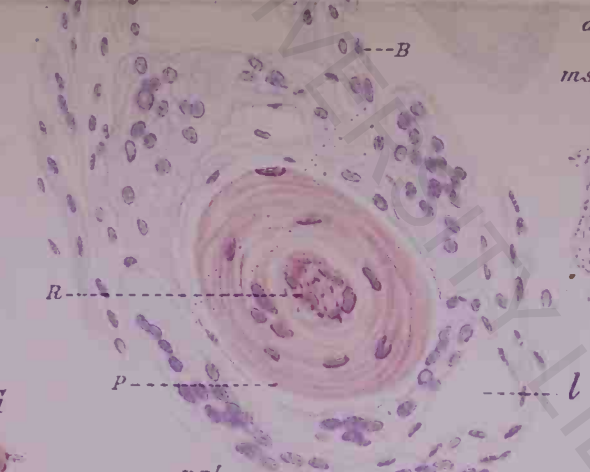


Fig. 41
RZ^II
RZ
B
R
P
l
RZ^I

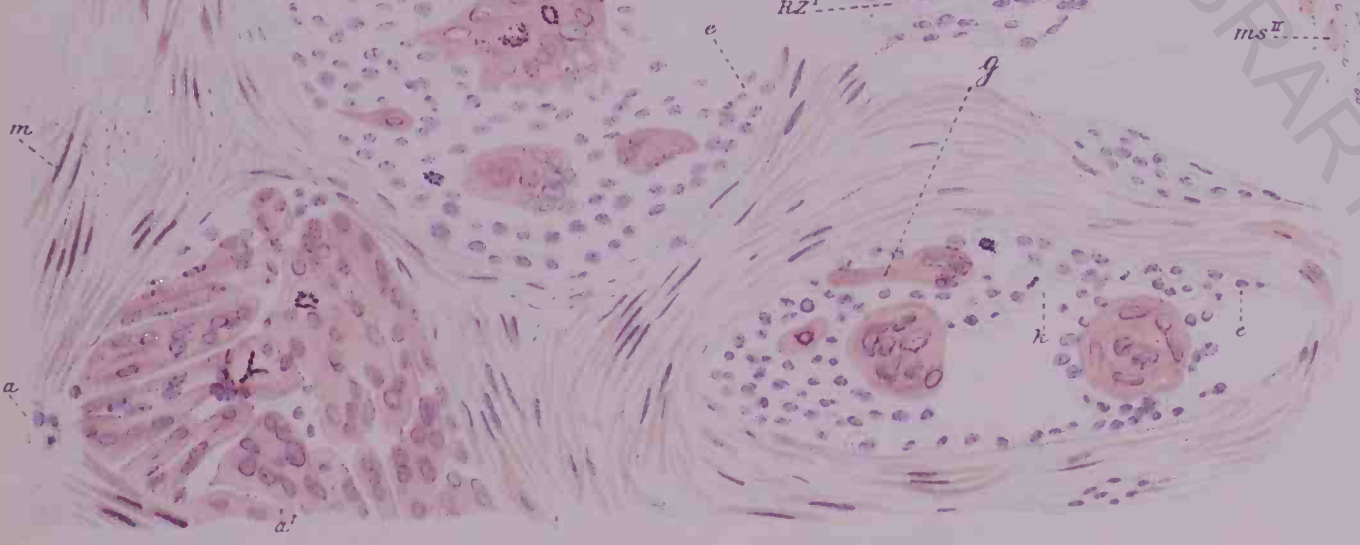


Fig. 46

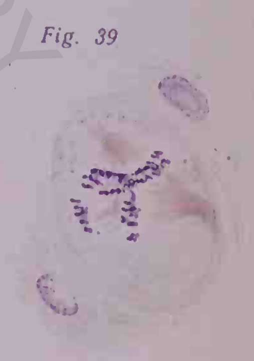


Fig. 39

BCU „M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

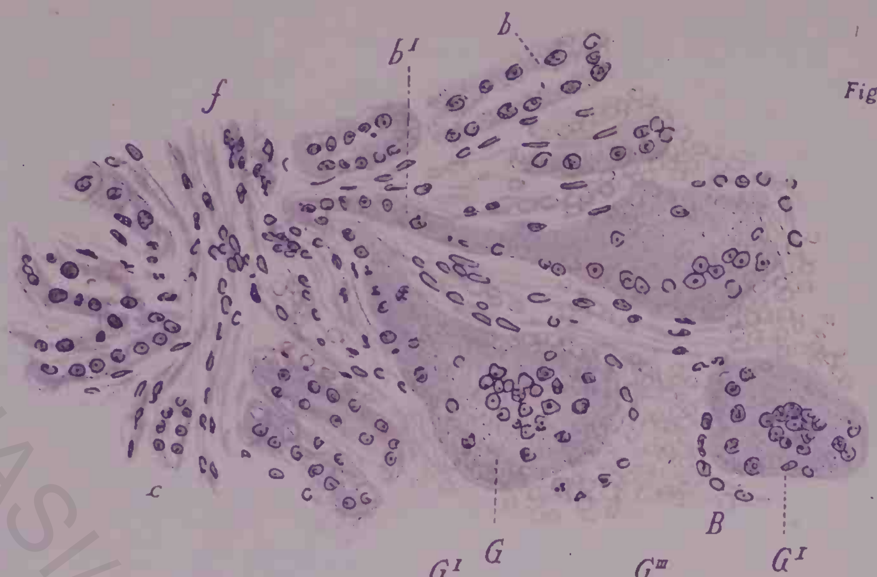


Fig. 47

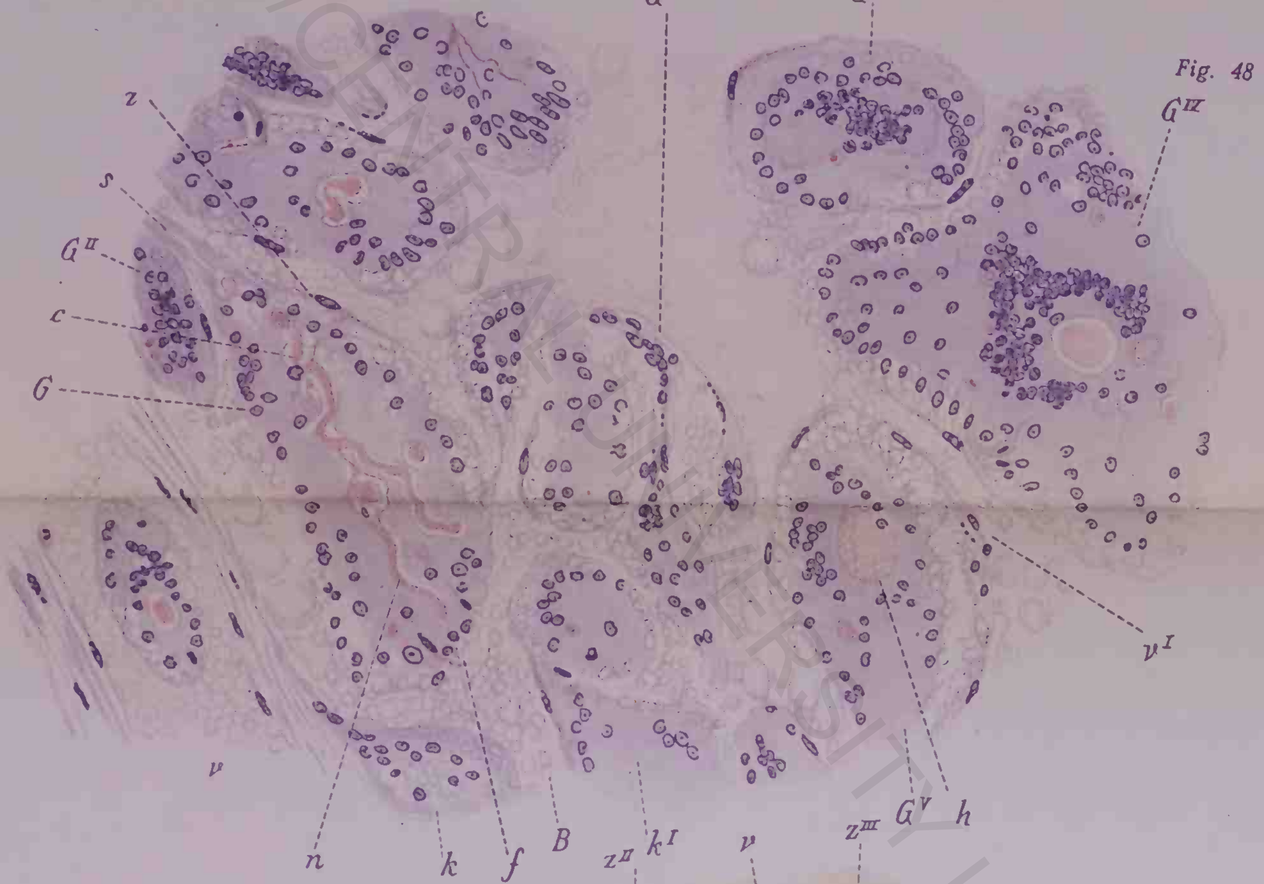


Fig. 48
G^I
G^III
G^IV
z
s
G^II
c
G
3
v^I
v
n
k
f
B
k^I
G^V
h

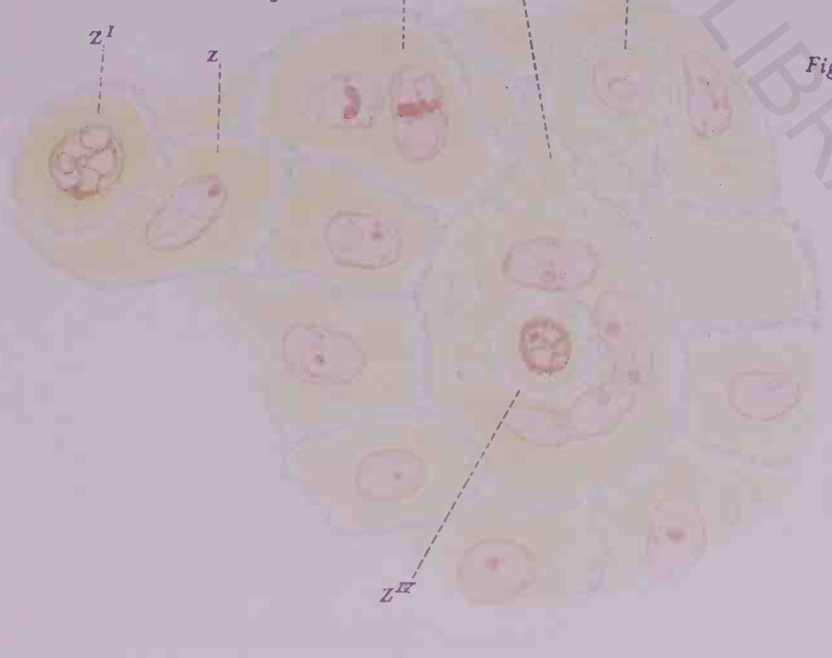


Fig. 49
z^I
z
z^II
v
z^III
z^IV

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. M. EMINESCU IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 50

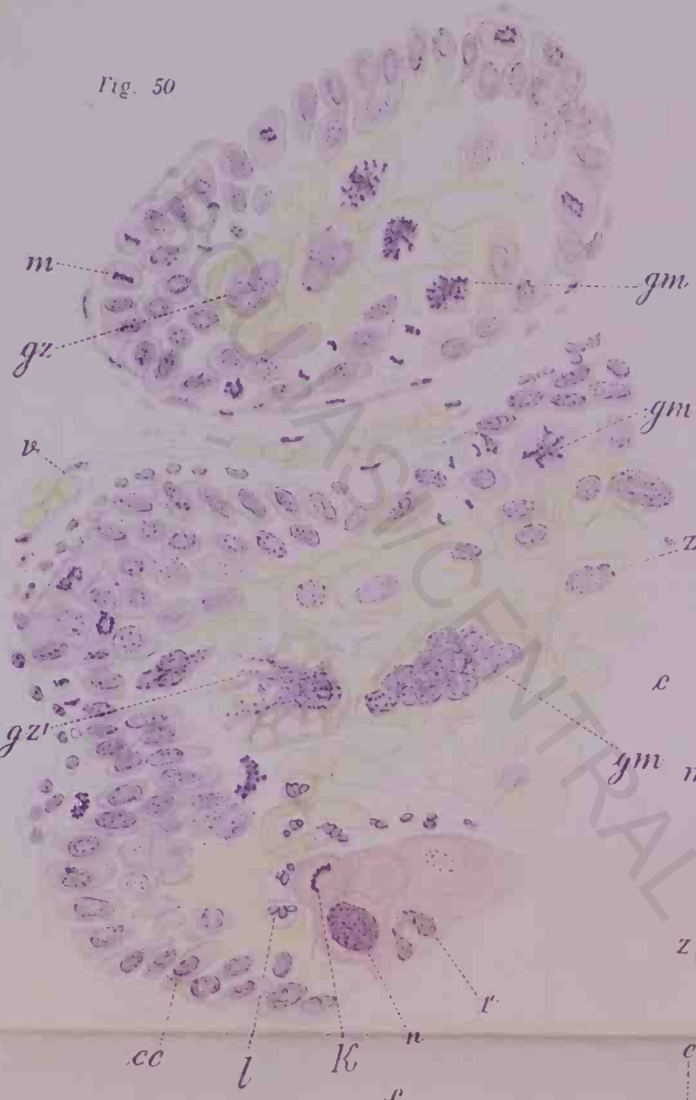

m
gz
gm
gm
v
z
c
gz'
gm
cc
l
K
n
r

Fig 52

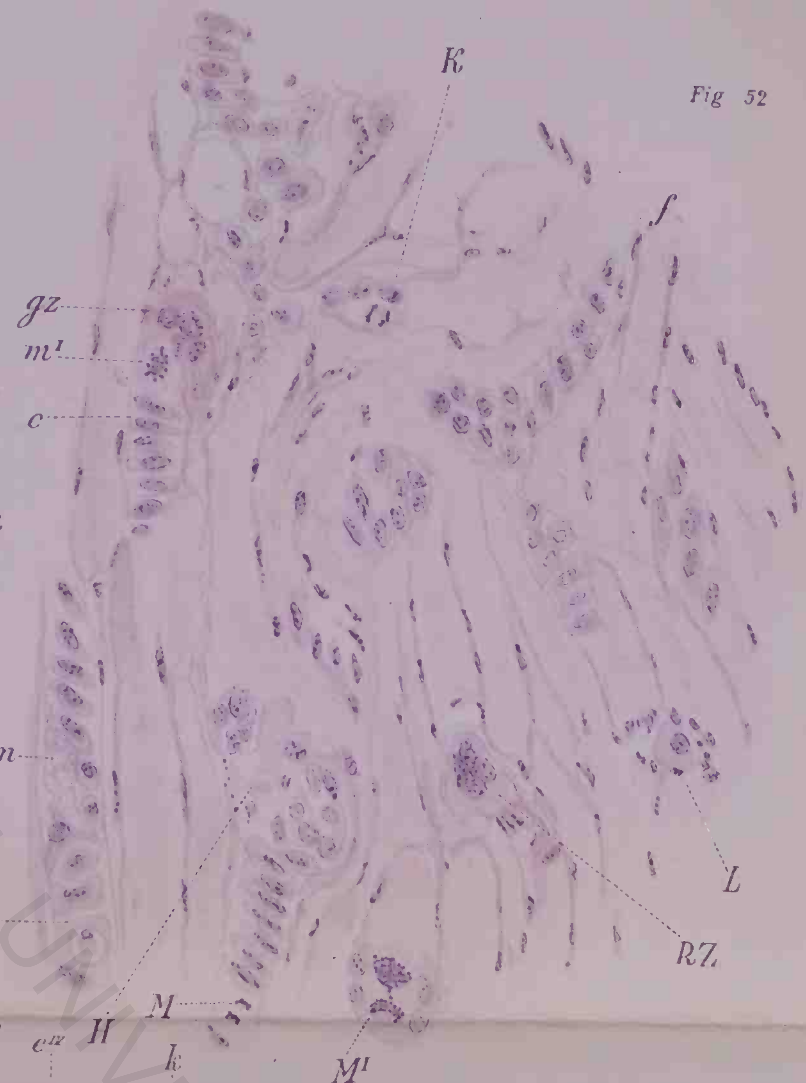
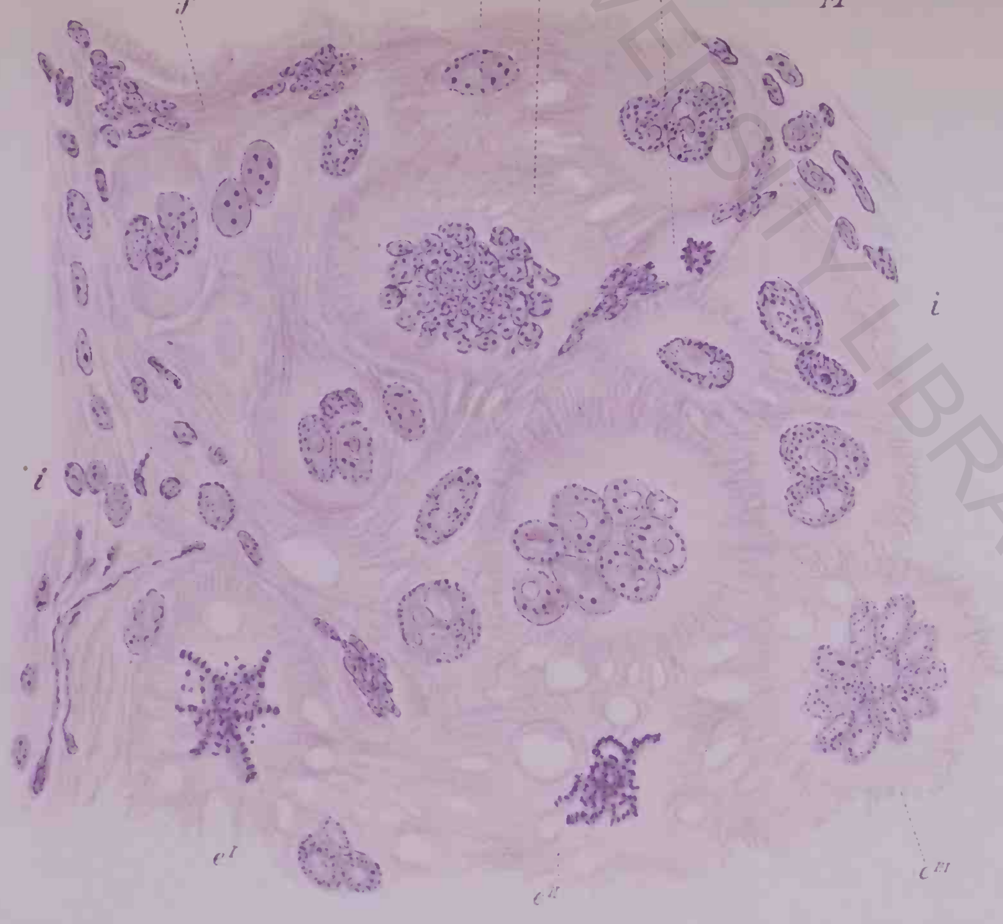

K
f
gz
m'
c
m
z
H
M
M'
L
RZ

Fig. 51


f
c
e^{IV}
k
i
i
e^{I}
e^{II}
e^{VI}

BCU. M. EMINESCU IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Putem spune deci, în teză generală, că fagocitoza nu este nici scopul final, nici cauza formării celulelor gigante, pentru că nu observăm acolo prezența de corpi străini de la început și că, în multe cazuri, ei nu există. Dar vedem acolo alte faze mai importante, care nu au nici o legătură cu fagocitoza și care există de la început, sub forma unei tendințe la producerea unui proces regenerativ prin muguri vasculari atipici, dînd naștere la celule gigante.

19. Celulele gigante, de îndată ce sînt complet dezvoltate, degenerează de obicei mai devreme sau mai tîrziu; dar am spus deja că toate modificările protoplasmei lor nu pot fi considerate ca fenomene de degenerescență. În afară de formarea specială de granulații și de globuli, se observă în celulele gigante cu mare activitate vitală, *alterări progresive ale structurii și compoziției protoplasmei.* Acestea se prezintă adesea cu o diferențiere normală și progresivă.

Astfel, am observat în cancer, că cheratinizarea care duce la formarea de perle nu împiedică diviziunea indirectă a nucleilor, că în cîteva cazuri de tuberculoză cronică, eritrocite, muguri vasculari sau părți vasoformative au tendința să se producă în interiorul celulelor gigante și că celulele gigante deja formate se pot ramifica prin cariochineza mugurilor cu celule gigante.

Am putut apoi demonstra în tumorile ficatului cu celule gigante că în ele se pot forma chiar capilare hepatice.

În orice caz, toate aceste formațiuni progresive și aceste diferențieri sînt rudimentare. Celulele gigante se prezintă deci și din acest punct de vedere ca formațiuni de o vitalitate redusă și cu o slabă putere de dezvoltare.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ASUPRA NEFRITEI PIRAMIDALE HEMATOGENE

Dr. Babeş afirmase în şedinţa societăţii anatomice din Paris de la 8 August 1900, cu ocazia comunicării d-lui Levaditi asupra leziunilor piramidelor în intoxicaţia cu vinilamină, că se observă adesea, la copiii morţi în urma nefritei scarlatinoase sau difterice şi mai ales în urma unei infecţii streptococice hemoragice, leziuni localizate în piramide. În aceste cazuri, există cînd o tumefacţie considerabilă, o decolare şi un aspect slăninos al piramidelor interesînd mai ales papilele şi care rareori atinge baza piramidelor, cînd o localizare a hemoragiilor la nivelul piramidelor; în sfîrşit alteori, se constată o stare anemică şi palidă a papilelor şi a părţii centrale a piramidelor, în timp ce bazele lor şi părţile laterale sînt hemoragice. Într-unul din cazurile acestea din urmă, am observat tromboze ale arcadelor piramidale ale venei renale.

Dl. Babeş a constatat că această stare a piramidelor nu este datorită numai unei acumulări de cilindri în tubii colectori, dar şi unui proces de degenerescenţă şi de descuamare a epiteliului acestor tubi, precum şi unei leziuni inflamatorii şi pe alocurea hemoragice, a ţesutului interstiţial al piramidelor. În aceste cazuri este deci vorba de o adevărată nefrită papilară şi piramidală, consecutivă unei infecţii hemoragice foarte acute; ea prezintă anumite analogii cu localizarea în piramide a anumitor intoxicaţii, ca aceea descrisă de dl. Levaditi.

Cum această localizare a nefritelor hematogene în piramide nu este bine cunoscută, am aprofundat mai multe observaţii în privinţa lor cu toate amănuntele necesare.

În aceste nefrite, datorită unor infecţii acute şi hemoragice, leziunile rinichiului relevează o anumită independenţă între substanţa corticală şi substanţa medulară, independenţă relevată, sau prin leziuni variabile ca formă şi ca intensitate, sau prin localizarea hemoragiilor.

Leziunile se manifestă printr-o tumefacție, o colorare albicioasă sau gălbuie și un aspect slăninos al piramidelor; acest aspect este cu atît mai pronunțat, cu cît adesea substanța corticală îngroșată este cenușie, gălbuie, presărată de echimoze. În alte cazuri, acestea sînt localizate în substanța medulară, mai ales la periferia ei, pe cînd vîrful piramidelor prezintă caracterele descrise mai sus.

Aceste localizări diferite se explică în parte, prin dispoziția sistemului circulator al rinichiului. În descrierile clasice, ca de pildă aceea a d-lui J. Renaut *(Traité pratique d'histologie)*, sistemul circulator al rinichiului este împărțit în două zone, corticală și medulară, bine delimitate de unirea piramidelor și a substanței corticale, unde se observă arcurile arteriale și bolta reticulară suprapiramidală venoasă. Arcurile arteriale emit prin convexitatea lor artere interlobulare, care se ridică în substanța corticală și dau arterele aferente ale glomerulilor lui Malpighi, din care pleacă arterele eferente, care sînt de două feluri · acelea care ies din glomerulii vecini cu suprafața rinichiului se termină prin niște capilare din care vor lua naștere stelele lui Verheyen, pe cînd arterele eferente ale glomerulilor vecini cu substanța medulară, coboară în aceasta și se împrăștie în capilare aparținînd în consecință, substanței medulare. Din concavitatea arcurilor arteriale, concavitate îndreptată spre vîrful piramidelor, iau naștere *arterele drepte*, care vor forma un sistem capilar în piramidă.

Toate capilarele substanței corticale duc spre *venele interlobulare*, ale căror rădăcini, în parte, sînt constituite de stelele lui Verheyen; venele interlobulare se revarsă în concavitatea bolții venoase suprapiramidale. Din capilarele piramidelor (unde se termină arterele drepte) pornesc glomerulii vecini, care se varsă în venele interlobulare, aproape de tot de vărsarea lor în bolta venoasă. În consecință, după autori, venele ajung la bolta venoasă numai din partea convexității ei, în timp ce în parta ei concavă, nu se termină nici o venă.

După această descriere, ne putem explica cum de se poate să existe leziuni diferite în cele două regiuni ale rinichiului; într-adevăr, tromboze ale venelor drepte vor avea drept consecință o congestie, chiar o hemoragie în piramide, în timp ce circulația din substanța corticală va putea continua să se facă în mod normal; leziunile vasculare din sistemul interlobular vor putea la rîndul lor să producă hemoragii ale substanței corticale, substanța medulară rămînînd neatinsă. Totuși, trebuie de ținut seama de faptul că datele asupra circulației venoase a rinichiului sînt schematizate puțin, deoarece piramidele posedă alte căi de evacuare decît venele drepte care se termină în venele interlobulare. Astfel, există vinişoarele care se duc în arcadele caliciului, acelea care se varsă direct în arcada bazinetului, şi în sfîrşit cîteva vinişoare care merg direct în concavitatea arcadei suprapiramidale. Aceste căi au fost studiate de dl. Leubostek [1]) pe preparate ale sistemului circulator, obţinute prin coroziune.

Este deci greu de explicat numai prin tromboze ale venelor drepte, leziunile localizate ale piramidelor şi trebuie să facem să intervină şi inegala distribuţie a agentului patogen, favorizată de dispoziţia capilarelor, ţinînd seama de funcţiile diferite ale celor două regiuni ale rinichiului.

Să trecem acum la descrierea leziunilor rinichilor care ne-au sugerat consideraţiunile de mai sus.

Rinichii pe care i-am examinat provin din trei observaţii: în prima, este vorba de un copil care sucombă în urma unei infecţii streptococice hemoragice, survenită în cursul unei scarlatine; a doua se referă la o femeie care a murit de o infecţie generală cu stafilococi, a cărei poartă de intrare fusese o plagă adîncă la braţ, cu secţionarea arterei humerale; a treia, la un copil mort în urma unei recidive de scarlatină, survenită în perioada de descuamare.

În *prima*, la autopsie, se găsesc următoarele leziuni: pe amigdale, ulceraţii şi membrane false conţinînd streptococi. Mucoasa traheii şi a marilor bronhii era acoperită cu pete hemoragice avînd dimensiuni de la un cap de ac cu gămălie pînă la aceea a unui bob de mazăre. În plămîni erau focare de bronhopneumonie şi pete hemoragice subpleurale. Inima era flască, gălbuie şi puţin dilatată. Pe pericardul visceral, mici echimoze. Ficatul era moale, flasc, de culoare galbenă. Existau pete hemoragice pe toată mucoasa tubului digestiv. Foliculii închişi ai intestinului erau hipertrofiaţi. Splina mărită ca volum, difluentă, arăta corpusculii lui Malpighi hipertrofiaţi detaşîndu-se pe un fond roşu. Culturile tuturor organelor au dat streptococi în stare pură. Rinichii aveau un volum mărit, capsula se detaşa cu uşurinţă, descoperind o suprafaţă umedă cenuşie-gălbuie, cu stelele venoase foarte marcate şi cu hemoragii punctiforme pe toată întinderea ei. La secţionare, substanţa corticală îngroşată prezenta un desen mai accentuat, vase injectate şi o presărare hemoragică pe toată întinderea ei, pe un fond cenuşiu-gălbui mai în relief şi umed.

Piramidele erau de un alb slăninos, uniform; bazele lor rău delimitate, păreau că intră în substanţa corticală roşiatică sub formă de linii palide radiate. Papilele tumefiate erau reliefate în bazinet. Pe mucoasa bazinetului erau cîteva hemoragii.

---

[1]) *Das Venensystem* der Niere, Virchow's Archiv, 1876 (N.A.).

O secţiune a substanţei corticale colorată cu hematoxilină şi eozină prezintă la ochiul liber un aspect marmorat, datorit unor pete roşii pe un fond violaceu şi unor striuri de un violet mai închis, de-a lungul vaselor. Într-adevăr, la microscop, petele roşii sînt formate de capilare foarte destinse şi al căror epiteliu este foarte palid, umflat, omogen, cu nuclei puţin coloraţi. În micile vene sînt tromboze formate în cea mai mare parte de leucocite cu nuclei fragmentaţi. Vasele mai voluminoase sînt înconjurate de un strat dens de ţesut embrionar cu celule mononucleare. Glomerulii au ansele lor capilare umplute cu sînge, care se revarsă cîteodată şi în spaţiul capsular. Celulele endoteliale ale capsulei sînt hipertrofiate. Ţesutul interstiţial este îngroşat şi într-însul se văd în mare număr celule în proliferare şi celule mononucleare.

Ţesutul interstiţial al piramidelor este umflat, vitros şi umplut de o reţea albuminoasă, globule roşii mai mult sau mai puţin alterate, pe alocurea ţesutul interstiţial a devenit embrionar şi chiar fibroblastic, cu vase neoformate ; acest ţesut de neoformaţie invadează uneori chiar tubii uriniferi. Capilarele dilatate conţin multe leucocite polinucleare şi celulele endoteliale sînt detaşate, fuziforme şi în proliferare. Leucocitele conţin granulaţii de pigment. În ansele lui Henle se observă tumefacţia epiteliului, care determină diminuarea lumenului lor ; cîteodată se văd hematii mai mult sau mai puţin decolorate şi cilindri hialini. Unele grupe de anse sînt considerabil de dilatate şi conţin alături de globule roşii, un mare număr de leucocite. Ceea ce este mai remarcabil în această regiune, e dilataţia enormă a tubilor colectori, care conţin diferite elemente ; numai rareori aceşti tubi prezintă o formă normală. Epiteliul tumefiat se desprinde în interiorul tubilor, sub formă de benzi lungi înfăşurate ; în alte părţi epiteliul este turtit sau necrozat şi în interiorul acestor tubi se află globule roşii decolorate şi grămezi de granulaţii rotunde cu contur foarte regulat (2 μ diametru) care se colorează puternic cu hematoxilină. Spre vîrful piramidei, dilatarea tubilor este mai pronunţată şi tubii conţin leucocite, reţele fibroase, pigment, şi epiteliul este redus la un strat de celule plate. Ţesutul interstiţial este edematos şi vitros. Împrejurul vaselor, există noduli embrionari, formaţi de celule mici, de cîteva celule epiteloide, de mononucleare şi de cîteva polinucleare.

Aşadar, aceste leziuni constituie o entitate anatomo-patologică specială şi aspectul alb, particular, al piramidelor, nu poate fi explicat numai prin acumularea cilindrilor în această regiune, aşa cum se credea mai înainte. Nu încape îndoială că o parte a maselor degenerate ce se văd în tubii colectori vin din substanţa corticală; însă totuşi este cert, că sînt multe leziuni produse pe loc, ca descuamaţia epiteliului formînd benzi şi care nu are de loc caracterele epiteliului labirintului, precum şi cilindri foarte voluminoşi, care nu ar fi putut să vină din învelişul rinichiului; pentru a pleda realitatea procesului local, contribuie şi reacţiunea vaselor, manifestată prin proliferarea endoteliului şi nodulii imflamatori perivasculari. Ceea ce vine din corticală sînt substanţele albuminoase şi globulele roşii; decolorarea lor este corespunzătoare coloraţiei palide a piramidei. Putem deci vorbi de o adevărată nefrită a piramidelor, de origine locală şi nu secundară nefritei corticale interstiţiale şi parenchimatoase.

Aceste nefrite ale piramidelor trebuie să joace un rol important în funcţionarea patologică a rinichiului. Trebuie insistat asupra faptului că nu există în tubii colectori celule epiteliale venind din căile superioare. Dacă deci, s-ar găsi în urină mase epiteliale, ele ar proveni din piramide ca şi cilindrii voluminoşi şi masele albuminoase. Abstracţia tubilor determină probabil anuria, ce se observă atunci.

În a doua observaţie există leziuni analoge, însă mai puţin marcate. Rinichii sînt puţin măriţi ca volum, capsula se detaşează destul de uşor şi suprafaţa netedă este brună-cenuşie, cu infecţii venoase şi cîteva hemoragii punctiforme. La secţionare substanţa corticală este îngroşată, cenuşie palid; o dată cu vasele, cu glomerulii şi părţile bazale ale piramidelor, se vede şi dispoziţia radiată, destul de pronunţată, formată de o iradiaţie de linii albe, mergînd de la vîrf spre baza lor.

La microscop se vede în substanţa corticală că toate capilarele sînt foarte dilatate şi umplute cu globule roşii, precum şi canaliculele labirintului, care sînt ca disecate prin aceste capilare. Celulele epiteliale ale unora din tubii contorţi sînt umflate, nucleii lor se colorează greu şi pe alocuri, protoplasma devenită granuloasă se detaşează şi umple lumenul tubilor.

În piramide se văd mici hemoragii care corespund unor focare de necroză.

Pereţii vaselor sînt alteraţi, nucleii celulelor lor nu se mai colorează şi globulele trec prin aceşti pereţi în ţesutul perivascular.

Țesutul interstițial este infiltrat cu o substanță albuminoasă reticulată și astfel spațiile intercanaliculare se află mărite. Canaliculele sînt dilatate, epiteliul lor este detașat și umple lumenul. Se văd acolo și celulele roșii care au trecut prin pereții necrozați ai canaliculelor.

În acest caz, decolorarea piramidelor este datorită mai ales edemului, exsudației albuminoase, stării vitroase a țestului interstițial, precum și dilatării canaliculelor și degenerescenței epiteliului lor.

Al treilea caz provine dintr-o scarlatină care s-a complicat în perioada de descuamare cu o hemoragie cu albuminurie și hematurie, urmată de anurie.

Rinichiul este puțin tumefiat și capsula se detașează cu ușurință. Suprafața este marmorată și pe ea se disting părți roșii pe un fond cenușiu-gălbui. La secționare substanța corticală este îngroșată, cenușie gălbui, cu vasele dilatate. În piramide se distinge partea bazală roșie hemoragică și partea centrală alburie slăninoasă. Mucoasa bazinetului este foarte injectată și în parte hemoragică. Arcadele venoase ale caliciului, precum și acelea ale piramidelor sînt dilatate și obliterate prin trombusuri, rigide, marmorate, roșii și galbene-ocru, aderente la pereții acestor vase. Venele interlobulare și venele drepte sînt și ele obliterate prin trombusuri, care se prelungesc pînă în vena renală.

La microscop, substanța corticală se prezintă cu capilarele dilatate, pline de sînge, lumenul canaliculelor contorte este cînd liber, cînd umplut cu mase reticulate albuminoase sau granuloase, acestea din urmă colorîndu-se cu hematoxilină și formate în dauna protoplasmei celulelor epiteliale umflate, ai căror nuclei sînt palizi, protoplasma în parte vacuolară, deși își conservă structura fină. Epiteliul tubilor lui Henle este în parte descuamat. Glomerulii sînt hiperemiați, pe alocuri epiteliul se detașează. Leziunile cele mai pronunțate se află la nivelul venelor interlobulare care sînt înconjurate de un strat gros, omogen, vitros, care se prelungește fără limită în peretele însuși al vasului care și-a pierdut în parte structura sa și a cărui nuclei sînt de-abia colorați. Lumenul acestor vene este dilatat și ocupat de trombusuri omogene sau stratificate, formate din straturi de leucocite și de globule roșii.

Leziunile cele mai pronunțate se găsesc în substanța nucleară, unde venele mari sînt de asemenea dilatate și obliterate, iar peretele lor, devenit omogen, este în același timp infiltrat cu globule roșii, care pătrund în țesutul interstițial. Arterele sînt și ele obliterate cu trombusuri hialine vacuolare. Trebuie notat în interiorul arterelor grămezi de bacili, care se găsesc mai ales în vecinătatea endarterei. Ţesutul interstiţial de la baza piramidelor este ocupat de hemoragii, de o infiltraţie omogenă vacuolară, pornind din vene. Tubii colectori sînt modificaţi în sensul că epiteliul, cu toate că îşi păstrează nucleii, nu mai prezintă protoplasmă. În interiorul acestor tubi puţin dilataţi se află o substanţă hialină, care ia din ce în ce mai mult caracterul unei substanţe reticulate şi devine mai abundentă spre vîrful piramidei, unde tubii sînt enorm de dilataţi. Ţesutul interstiţial, hemoragic la baza piramidelor, devine omogen, foarte rărit la vîrful lor în vecinătatea papilelor. Acest ţesut se colorează slab cu hematoxilină şi conţine vase umplute cu sînge. Tubii al căror epiteliu aproape că a dispărut sînt foarte dilataţi şi conţin o reţea fibroasă.

Tubii subţiri, al căror epiteliu este descuamat, prezintă cilindri. Venele acestei regiuni au pereţii îngroşaţi şi omogeni, şi sînt de asemenea obliterate cu trombusuri, în care se disting capilare neoformate.

În rezumat, este vorba aci de o tromboză a venelor, mai ales a celor ale piramidelor, producînd o degenerare a vaselor, hemoragii şi mai ales o exsudaţie fibrinoasă în tubii colectori, cu transformare vitroasă, îngroşarea considerabilă a ţesutului interstiţial a părţii inferioare a piramidelor.

În urma acestor cercetări, nu încape îndoială că afirmaţia noastră privitoare la o anumită independenţă a leziunilor corticale şi medulare, este fondată. Se cunosc de altfel multe leziuni limitate la substanţa medulară în urma leziunilor ascendente, însă se presupunea că leziunile hematogene din cauze generale se localizau mai ales în substanţa corticală; într-adevăr leziunile substanţei corticale se manifestă întotdeauna, văzute cu ochiul liber, prin decolorare, prin schimbări de volum şi de structură. În aceste nefrite piramidele sînt de obicei mai hiperemice, însă puţin modificate. Totuşi trebuie făcută deosebirea între aceste leziuni şi acelea ale anumitor nefrite infecţioase acute, mai ales hemoragice, în care localizarea nu este aşa de bine limitată. Se ştie că abcesele, tuberculii, deşi au o preferinţă pentru substanţa corticală, se găsesc totuşi la limita piramidelor şi chiar în piramide. Ceea ce ne-a atras atenţiunea este starea papilelor şi a părţii inferioare a piramidelor, în nefritele acute şi hemoragice, care au scăpat celor mai mulţi autori sau care a fost interpretată în mod sumar, ca fiind o acumulare de cilindri în tubii colectori. Noi am văzut că această interpretare nu este notificată, mai ales într-a doua observaţie a noastră, în care este vorba de o infecţie generală şi în care leziunile renale sînt puţin pronunţate în substanţa corticală, însă foarte evidente în partea inferioară a piramidelor. Aci, într-adevăr, se constată focare de necroză şi hemoragii, o descuamare a epiteliului tubilor şi o infiltraţie a ţesutului interstiţial cu o substanţă albuminoasă, reticulată, producînd fără îndoială tulburări grave în funcţiunea rinichilor. Dacă s-ar fi examinat numai substanţa corticală, fără a ţine seama de starea piramidelor, ne-am fi putut uşor înşela în ce priveşte gravitatea acestor leziuni renale. În primul nostru caz, deşi substanţa corticală era presărată cu hemoragii, ea nu arăta la microscop decît leziuni puţin pronunţate, pe cînd în piramidele tumefiate şi slăninoase, existau leziuni foarte manifeste.

Aveam a face, într-adevăr, cu o adevărată nefrită piramidală, interstiţială, proliferativă, cu o infiltrare a ţesutului interstiţial printr-o reţea fibroasă, şi mai ales cu o dilatare enormă a tubilor colectori, plini de celulele descuamate şi proliferate, şi de mase granuloase şi hialine; nu încape îndoială că această acumulare este datorită proliferării şi tumefacţiei ţesutului interstiţial, şi aceasta din urmă ţine fără îndoială de o stare patologică a vaselor din această regiune.

Această presupunere este confirmată de ultimul caz, în care leziunea este localizată aproape exclusiv la piramide. Aci se produc tromboze şi ramificări ale venei renale.

Mai ales lucrările lui Buchwald şi Litten[1]) ne-au informat asupra consecinţelor acestor tromboze. Ei au constatat că ligatura venei renale produce nu numai leziuni parenchimatoase, dar şi modificări ale ţesutului interstiţial, ducînd la o atrofie scleroasă a organului. În prima zi a ligaturii se constată hemoragii şi o degenerescenţă a parenchimului substanţei corticale, însă mai tîrziu (a 6-a zi), substanţa corticală pare mai puţin alterată decît piramidele. Aceşti autori insistă asupra dilatării tubilor colectori şi obstrucţia lor prin mase epiteliale, şi ei explică conservarea substanţei corticale şi mai ales aceea a glomerulilor, prin comunicaţiile ce trebuie să existe între vasele glomerulare şi acelea ale capsulei renale, pe cînd piramidele, neposedînd căi colaterale, ar fi cele mai afectate. Ne este deci permis să presupunem că nu numai o tromboză a venei renale dar şi alte tulburări în circulaţia venoasă ar putea să aibă o influenţă mai mult sau mai puţin electivă asupra substanţei medulare. Pe de altă parte, ar fi greu de explicat această localizare în primele noastre două cazuri, în care nu era decît o infecţie acută fără tromboză sau stază venoasă; aşa încît trebuie să ne întrebăm dacă nu ar trebui presupus atunci o localizare a virusului sau a toxinelor în substanţa medulară, aşa după cum această localizare are loc în intoxicaţia prin vinilamină, precum au arătat experienţele d-lui Levaditi. Este vorba într-adevăr, de leziuni vasculare cu transformarea pereţilor vaselor şi exsudaţia unei substanţe particulare, cu o iritaţie proliferativă asupra epiteliilor tubilor.

---

[1]) Buchwald şi Litten, *Uber die Struktur veranderungen der Niere nach Unterbindung ihrer Venen*, Virchow's Archiv, 1876, vol. 66 (N.A.).

Astfel, se poate presupune că în aceste cazuri, există o substanţă avînd o acţiune mai mult sau mai puţin electivă asupra pereţilor vaselor piramidelor.

Oricare ar fi explicaţia faptului, este bine stabilit că în anumite cazuri de infecţie generală acută şi mai ales hemoragică, precum şi în urma trombozelor de natură infecţioasă a venelor rinichiului, leziunea se poate localiza mai ales la nivelul piramidelor. În teză generală, se poate afirma că în aceste cazuri piramidele şi mai ales vîrfurile lor sînt sediul nu numai al unor leziuni pasive, însă şi al unor procese active, inflamatorii şi exsudative, care compromit funcţia organului.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CONCEPȚIUNI NOI ASUPRA IMPORTANȚEI ASOCIAȚIUNILOR MICROBIENE

Pasteur și Koch, întemeietorii bacteriologiei, au crezut necesar pentru a da o temelie solidă bacteriologiei, să facă abstracție de tot ce se întîmplă în jurul infecțiunii și să stabilească specificitatea germenilor patogeni, afirmînd invariabilitatea atît morfologică cît și biologică a germenului, precum și că, fiecare boală infecțioasă are microbul ei, care explică toate manifestațiile boalei și că pentru fiecare boală ar fi responsabil cîte un singur microb. Deși această știință pare solid întemeiată, a venit totuși timpul de a abandona acest punct de vedere exclusiv și schematic, și de a studia din contră, condițiunile în care microbul variază, consecințele acestor variațiuni, precum și condițiile care fac ca boalele infecțioase să se manifeste la diferiți indivizi în mod diferit; pentru ce același microb produce manifestații de un grad și de o întindere foarte variată; trebuie mai departe să se studieze receptivitatea sau rezistența individului care influențează microbul, astfel încît produce la diferiți indivizi manifestații deosebite. Aceste studii, lărgind mult concepția noastră asupra etiologiei și manifestărilor boalelor infecțioase, au fost în mare parte începute și dezvoltate de mine și de colaboratorii mei, de multe ori luptîndu-mă chiar cu întemeietorii bacteriologiei științifice, care tot mereu insistau asupra invariabilității formei și manifestațiunilor microbului și asupra specificității exclusive a microbului în producerea boalelor.

Întiia dată s-a impus abandonarea acestui punct de vedere rigid și schematic, în timpul înjghebării primului tratat de bacteriologie publicat de mine în colaborare cu prof. Cornil, în anul 1885. Printr-o vastă experiență asupra microbilor am putut dovedi că nici

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

forma, nici activitatea microbilor nu este stabilă şi că acelaşi microb, după împrejurări, poate produce diferite boale şi poate deveni inofensiv sau din contra, de o virulenţă excesivă; aşa în diferite boale infecţioase, făcînd un studiu amănunţit asupra invaziunii, localizării sau generalizării unui microb, microbul specific se comportă în diferite cazuri în mod foarte variat. Koch a căutat să explice acest aspect variat al boalelor prin particularităţile individului bolnav. O singură dată dînsul a găsit pe lîngă bacilul tuberculozei şi un alt microb necunoscut pînă atunci, despre care credea că poate contribui la oarecare fenomene ale boalei; şi Ehrlich a găsit o dată într-o febră tifoidă un alt microb, care s-a introdus printr-o injecţie făcută bolnavului şi care a influenţat bolnavul, contribuind la manifestările boalei. La aceasta se reduc primele observaţiuni ale unei asociaţii microbiene, pînă la cercetările mele. Erau adică, nişte microbi rari, şi care, din întîmplare, s-au introdus în organism şi au contribuit la fenomenele boalei.

În cercetările mele, care au cuprins deodată cele mai multe boale infecţioase, examinînd întreg organismul bolnavului sau al celor sucombaţi de o anume boală, am găsit că asociaţiunile microbiene nu sînt nişte întîmplări rare, excepţionale, şi că de regulă, infecţiunea şi fenomenele boalei nu sînt produse pînă la sfîrşit de un singur microb ci putem zice că microbul specific se combină aproape întotdeauna cu acţiunea unui alt microb; am stabilit chiar regulile care prezidă aceste asociaţiuni, care reguli au devenit clasice şi adoptate de toţi bacteriologii şi care astăzi se potrivesc pentru toate asociaţiunile microbiene. Primele constatări ale mele asupra asociaţiunilor microbiene din anii 1883—1890, sînt următoarele:

1. Sînt boale infecţioase care se produc de obicei prin asociaţiunea diferitelor varietăţi ale aceleiaşi specii de microbi; ca atare, am constatat asociaţiunea bacilului febrei tifoide cu alţi microbi din grupul tifoidelor (paratific etc.), asociaţiunea stafilococului auriu şi alb în supuraţii, asociaţiunea bacilului leprei cu acela al difteriei etc.

2. Există boale produse prin asociaţiunea constantă a diferitelor specii de microbi; astfel, prin asociaţia bacilului tetanosului cu bacilul puroiului, al bacilului difteriei cu streptococi, al bacilului fuziform cu spirocheţi şi streptococi (streptococi şi bacilul tuberculozei, unii microbi anaerobi), pe un teren preparat de obicei prin microbul pojarului. Prin aceste constatări s-a infirmat afirmaţiunea bacteriologilor, că orice boală specifică nu are trebuinţă pentru a se produce, decît de acţiunea unui singur microb.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

3. Foarte frecvente sînt asociaţiile produse prin microbi patogeni din acelaşi grup, adică de streptococi, stafilococi şi diplococi.

4. Cel mai frecvent tip de asociaţiune microbiană este acela al boalelor generale cu streptococi, anume în septicemii sau în septicopiemii, în febra tifoidă, holeră, ciumă, scarlatină, rugeolă şi anume, se poate constata că aceste complicaţii agravează boala. Cele mai frecvente asociaţiuni, streptococul le formează cu bacilul tuberculozei, pneumococul, pneumobacilul, microbul lui Pfeiffer, stafilococii, precum şi cu alţi microbi.

5. Există asociaţii între microbi inofensivi şi microbi patogeni, în care microbul inofensiv capătă prin această asociaţie caracterele microbilor patogeni.

6. Bacteriile se găsesc adeseori asociate cu paraziţi superiori. Tuberculoza cu *aspergillus*, bacilul dizenteriei cu amibe.

7. Există o asociaţie a altor agenţi etiologici decît bacteriile, între diferite protozoare cu viermi ; astfel sînt frecvente asociaţiunile diferitelor varietăţi ale parazitului malariei cu *Filaria sanguinis*, cu tripanosoma, asociaţiunea leishmaniei cu tripanosoma etc.

Pe lîngă aceste forme stabilite de noi, prin aprofundarea asociaţiilor microbiene, am reuşit în timpul din urmă să formulez încă următoarele legi generale :

1. Asociaţiunile microbiene nu sînt simple amestecături întîmplătoare de microbi, nu sînt întîmplări rare, ci sînt aproape o regulă în cele mai multe boale infecţioase naturale şi regulă generală în toate aceste boale infecţioase în care boala a deschis porţile organismului pentru invazia microbilor.

2. Am stabilit de mult pe cale experimentală că asociaţiunile se produc după anumite legi, pe care le-am stabilit printr-o experimentare particulară creată pentru acest scop, ori cultivînd microbi diferiţi împreună, pe anume medii de cultură. Se stabileşte prin aceste experienţe că sînt microbi care se ajută unii pe alţii în producerea boalei, pe cînd alţii se împotrivesc acţiunii celuilalt microb, astfel încît, pe baza acestor constatări, s-a încercat vindecarea anumitor boale, ceea ce însă nu a dat rezultate încurajatoare. Mai bune rezultate a dat influenţarea microbului patogen prin produsele sale specifice şi toxice ; neapărat că aceste rezultate se explică printr-o acţiune vaccinală, cu singura deosebire că în aceste cazuri nu s-au întrebuinţat produsele aceluiaşi microb, ci a diferitelor microorganisme. În alte cazuri, din contră, produsele diferiţilor microbi au agravat acţiunea primului microb. Am găsit anume produse micro-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

biene, care au avut acţiune asupra unui anumit microb, pe cînd alte atare produse microbiene lucrează asupra mai multor grupuri diferite de microbi.

3. Există asociaţiuni între microbi inofensivi, care prin această asociaţiune devin patogeni: astfel am găsit în anghina descoperită de mine, dar numită anghina lui Vincent, o asociaţiune a unor microbi inofensivi; asemenea şi în multe gangrene se găsesc microbi care în urma asociaţiunii devin patogeni; în alte cazuri aceşti microbi anaerobi capătă, prin acţiunea unui microb patogen, posibilitatea de a pătrunde în organism.

4. Sînt importante mai cu seamă asociaţiunile microbilor cunoscuţi, cu microbii invizibili; astfel în enterita porcilor microbul reputat pînă atunci ca acela al boalei, nu este decît asociatul unui microb invizibil.

5. Sînt asociaţiuni între microbi, care ambii produc aceeaşi boală sau o boală asemănătoare, aşa încît în aceste boale s-a considerat de obicei numai unul din microbii asociaţi, descriindu-se de unii că boala ar fi produsă de diferiţi microbi; astfel microbul enteritei porcilor se găseşte de multe ori asociat cu cel al pneumoenteritei porcilor, încît autorii au descris la această boală cînd unul cînd celălalt din aceşti doi microbi; într-adevăr însă, nici unul nici celălalt nu sînt microbii enteritelor porcilor, ci un alt microb care este invizibil. Acelaşi lucru se întîmplă în cazuri de febră recurentă şi tifus exantematic; într-o serie de cazuri de tifus exantematic găsindu-se spirocheta Obermayer, aceste cazuri au putut fi considerate ca febră recurentă, atipică.

Şi mai complicate sînt asociaţiunile în gripa spaniolă; am constatat că în 80% din cazuri se găseşte microbul lui Pfeiffer, care este reputat a fi agentul gripei ordinare; în aceste cazuri însă, pulmonul este invadat de un streptococ particular, hemoragic, sau de unul mucogen, care explică cazurile grave ale boalei, dar nici unul nu pare a fi microbul boalei care poate fi microb filtrabil, adică invizibil.

6. Foarte frecvente sînt asociaţiunile de mai mulţi microbi decît de doi şi în această privinţă există o selecţiune a lor, după anumite organe, care au o afinitate pentru anume microbi şi în aceste asociaţiuni; spre exemplu, într-o febră tifoidă se vor găsi într-o leziune de decubit sau într-o rană un anaerob sau o asociaţiune de atare microbi, în pulmon o asociaţiune a pneumococului cu bacilul febrei tifoide sau cu paratific, în ulcere şi flegmoane streptococul sau stafilococul cu sau fără bacilul tific, în capsula suprarenală cîteodată toţi aceşti microbi împreună.

7. Factorul etiologic principal este foarte greu de stabilit în cazul diferiţilor microbi, mai uşor este de constatat care este microbul care a deschis porţile organismului, microbilor asociaţi; intrînd, al 2-lea microb se va localiza aproape de această poartă de intrare. Altă dată se întîmplă contrariul, adică primul microb rămîne localizat la poarta de intrare şi al 2-lea microb invadează întregul organism; în alte cazuri, în fine, amîndoi microbii rămîn localizaţi sau se generalizează. Unul din ei se localizează apoi de preferinţă în ganglioni sau în capsula suprarenală.

8. Foarte importante sînt asociaţiunile unor microbi care au cauzat redeşteptarea virulenţei unui microb latent, printr-un alt microb. Am stabilit întii acest lucru prin tuberculoza ganglionară sub influenţa unuia sau mai multor microbi asociaţi. Astfel, tuberculoza latentă a ganglionilor mediastinali se deşteaptă sub influenţa streptococilor care invadează organismul prin calea deschisă de către bacilul tuberculozei şi făcînd împreună drumul spre pulmon. În pojar, acest proces este mai complicat, întrucît aci intervine şi al 2-lea microb necunoscut al pojarului aşa încît rolul streptococului rămîne pe planul al 3-lea. Tot astfel se deşteaptă bacilul paratific, frecvent la animale şi oameni sănătoşi, sub influenţa altor microbi, exaltînd virulenţa microbului asociat şi deşteptarea paratifusului, şi de multe ori ivirea epidemiei de paratifus sau de enterită a porcilor.

Am arătat că microbii unor infecţiuni locale se pot generaliza şi pot forma o a doua localizare, spre exemplu în pulmoni, unde deşteaptă şi exagerează microbi latenţi, care produc apoi boale grave şi mortale; şi multe pneumonii se produc pe această cale.

Deci, în teza generală este foarte probabil că şi alte boale pot să se producă nu numai prin purtători de microbi, dar şi prin alţi microbi asociaţi care pot deştepta germenul latent al unor epidemii. Astfel, trebuie presupus că asociaţiunile microbiene nu numai că pregătesc terenul pentru epidemia de difterie, dar şi produc boala într-un organism purtător de bacili latenţi de difterie. Cred că prin cercetări amănunţite se va constata acest mod de infecţiune şi de producţie de boale şi pentru alte epidemii, căpătînd deci o importanţă mare în etiologia lor.

10. Am stabilit existenţa epidemiilor în care microbul asociat are un alt rol. Epidemia în aceste cazuri este produsă de un microb care de obicei nu produce epidemia decît numai în anume împrejurări, adică fiind de o virulenţă exagerată şi trecînd prin organisme bolnave şi predispuse. Astfel, în spitale se vede de multe ori că

rănile, într-un serviciu sau sală, la un moment dat se complică cu infecţiuni grave; se vorbea în aceste cazuri de un *genius epidemicus,* în alte cazuri de boale interne; diferitele boale se complică cu diferite fenomene particulare de o gravitate excepţională. Scarlatina devine hemoragică şi mortală, pneumonia devine mortală, diferite enterite devin dizenterice, în anume servicii se înmulţesc în mod epidemic cazurile de febră tifoidă, erizipel, parotidită etc.

Pe cînd deci, la începutul descoperirilor asociaţiunilor microbiene nu am putut constata decît modul diferit, diferitele raporturi între microbii asociaţi între ei cu organismul, astăzi cercetările noastre au lărgit mult, nu numai cazuistica asociaţiunilor ci legile şi regulile care prezidă la ivirea acestor asociaţiuni. S-a constatat anume, rolul important al asociaţiunilor pentru a deştepta germenii latenţi şi pentru a produce epidemii, în care, nu rareori, bacilii asociaţi joacă rolul principal; de mai multe ori, un microb latent sau atenuat al unei epidemii cunoscute, prin microbul asociat, îşi recapătă toată activitatea şi virulenţa, devenind agentul provocator al unei noi epidemii; astfel, pe lîngă descoperirea importanţei purtătorilor de microbi, trebuie introdusă în etiologia modernă şi deşteptarea epidemiilor prin acţiunea microbilor asociaţi, care de obicei intră prin porţile deschise ale organismului de microbul specific al unei epidemii şi influenţează microbul devenit latent şi atenuat, pentru a reproduce epidemia, ori prin îmbolnăvirea purtătorului, ori prin exagerarea virulenţei microbului specific slăbit. Un alt progres însemnat în studiul asociaţiunilor este demonstrarea localizării mai multor microbi în diferite părţi ale organismului, rămînînd fiecare cu caracterele sale, pe cînd anumite organe devin sediul unui amestec al tuturor microbilor asociaţi. În fine, reiese din cercetările noastre importanţa produselor microbiene asupra microbilor asociaţi, precum şi exagerarea sau atenuarea microbilor patogeni prin produsele altor microbi asociaţi.

Vor trebui deci revăzute noţiunile noastre fundamentale ale bacteriologiei pentru a da asociaţiunilor microbiene locul care li se cuvine în etiologia şi combaterea boalelor infecţioase şi anume a epidemiilor.

LUCRĂRI ASUPRA PELAGREI*)

II

TEORIILE EMISE ASUPRA ETIOLOGIEI PELAGREI

1. IPOTEZA MAIDICĂ

Această ipoteză are ca punct de plecare premize false, anume că porumbul constituie hrana aproape exclusivă a populației rurale care suferă de pelagră și că porumbul prin conținutul său sărac în azot, nu este capabil să satisfacă necesitățile unei nutriții complete, fiind prin aceasta cauza principală, dacă nu unică, a pelagrei.

Dar analiza chimică a porumbului arată că el conține în medie 9% materii azotate.

Pe de o parte, noi nu cunoaștem prea multe cazuri de pelagră unde am putea demonstra (arăta) că bolnavul s-a hrănit exclusiv cu porumb, dar în majoritatea cazurilor, pelagroșii se hrănesc în mare parte cu porumb. Un alt fapt indubitabil este că în regiunile unde populația nu se hrănește cu porumb, pelagra nu există ca o boală populară, astfel încît pelagra și porumbul sînt factori inseparabili în ipoteza maidică.

În Europa, zona de cultură a porumbului este cuprinsă între 47° latitudine nord și 10° longitudine, pînă la 25° longitudine (meridianul Paris) și coincide cu regiunea pelagrei. Această coincidență a contribuit la convingerea majorității pelagrologilor că între acești doi factori există o legătură cauzală și anume: fără porumb nu este pelagră.

---

*) *Travaux sur la pellagre.*

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dar statisticile au stabilit că abia a zecea parte a întinderilor cultivate cu porumb corespund cu întinderea pelagrei. În regiunile unde cultura porumbului nu a existat şi a fost introdusă mai tîrziu, pelagra nu s-a declarat decît cîţiva ani mai tîrziu, după introducerea acestei plante. Acest fapt arată că există încă alţi factori care se adaugă la apariţia bolii.

O altă probă că există o legătură între porumb şi pelagră e faptul că diferite anchete făcute în acest sens au arătat că există sate în mijlocul regiunilor pelagroase care sînt indemne de această boală şi unde, din diferite cauze, porumbul nu este consumat.

La Jilava, dr. Popescu şi Neagoe nu au găsit pelagră, dar au constatat în acelaşi timp că populaţia nu mănîncă porumb, ci pîine, brînză şi lapte. Acelaşi fapt a fost constatat într-un sat din jud. Suceava, înconjurat de comune unde bîntuie pelagra, şi locuit de oameni castraţi [1]), care nu mănîncă porumb.

Lombroso menţionează de asemeni un sat din Friul, care este situat într-o regiune pelagroasă, şi unde nu se găseşte pelagră; în acel sat nu se mănîncă porumb, ci peşte.

În ipoteza maidică, este greşit să afirmăm că porumbul n-ar fi o hrană completă şi că o alimentare exclusivă cu acest aliment ar constitui un dezastru fiziologic a cărui urmare ar fi pelagra.

Iată compoziţia medie la 100 a porumbului, în urma analizelor făcute de către V. Buţureanu în 1897:

apă	grăsimi	hidrocarbonate	celuloză	săruri minerale
12%	6,50%	70%	1,60%	1,80%

În afară de aceasta, nu există ţăran care să se hrănească numai cu mămăligă; cel mai sărac mănîncă peşte sărat, fasole, puţină grăsime şi totdeauna ceapă sau castraveţi proaspeţi sau muraţi.

Ţăranul italian mănîncă de asemeni pîine, macaroane, şi adesea mai multă carne decît ţăranul nostru.

Este deci evident că pelagra nu poate fi datorită unei hrane exclusive cu porumb, căci nimeni nu poate trăi numai din acest aliment.

Dar totuşi, dacă cineva s-ar hrăni numai cu porumb, nu ar fi mai prost hrănit decît cel ce nu mănîncă decît cartofi, aşa cum fac mulţi ţărani din Slavonia. Aceştia sînt în condiţii de subnutriţie, căci cartofii constituie un aliment mult inferior porumbului şi totuşi acei ce se hrănesc cu cartofi nu fac pelagră.

---

[1]) Sectă religioasă care se castrează după primul copil (N. R.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Porumbul este într-adevăr o cereală nutritivă superioară altora, cu excepția secarei, care conține mai mult azot. Porumbul depășește în grăsimi toate celelalte graminee; digestibilitatea sa este de asemeni superioară, datorită substanțelor albuminoase pe care le conține.

Faptul că toate animalele hrănite cu porumb se îngrașă ne arată că el nu poate fi un aliment inferior.

Din cele arătate pînă aici, rezultă că, dacă există în adevăr un raport între porumb și pelagră, acesta nu poate fi datorit insuficienței azotului în porumb, ci unei cu totul alte cauze.

Sînt încă alte posibilități: 1) fie că porumbul, în aparență sănătos, conține ceva care poate deveni nociv la un moment dat organismului, 2) fie că porumbul stricat, avariat, produce singur boala, 3) sau lipsește porumbului o substanță indispensabilă nutriției, ce nu a putut fi decelată pînă în prezent și în sfîrșit, 4) porumbul mai mult sau mai puțin avariat, chiar dacă este sănătos în aparență, poate sensibiliza organismul într-un fel cu totul special, ce se manifestă în cele din urmă prin simptomele pelagrei.

În ceea ce privește prima ipoteză, vom vedea că există anumite indicații, care vin în sprijinul unei asemenea posibilități (a se vedea teoria fermentației și cea a lui Umnus); cît despre a doua teorie, probele par a fi multiple (a se vedea ipoteza zeitoxică), în timp ce a treia ipoteză se sprijină mai mult pe analogii cu avitaminozele.

Faptul că numeroase anchete făcute în țările unde bîntuie pelagra au arătat că ea există mai ales în regiunile unde porumbul este cules înaintea coacerii, sau unde este prost conservat (în locuri umede), sprijină ipoteza intoxicației prin porumb alterat.

Este totuși greu să decidem care din aceste ipoteze este adevărată, dat fiind marea dificultate de a deosebi un porumb adevărat sănătos, de un porumb în aparență sănătos.

Pelizzi afirmă că însuși porumbul în aparență sănătos conține multe microorganisme și că extractele apoase injectate animalelor produc fenomene mai mult sau mai puțin analoge pelagrei.

V. Babeș, cultivînd diferite microorganisme din porumbul în aparență sănătos, nu a putut provoca cu aceste culturi nici o reacție de specificitate. El bănuiește că ar fi vorba poate de acțiunea fermenților produși în anumite faze ale dezvoltării acestor microbi. Recent s-au stabilit alte fapte, care par să susțină această ipoteză.

La om, după forma sub care porumbul este consumat, s-a constatat o pierdere de azot ingerat de 20% (Malfatti), pînă la 35% (Giaxa) și chiar 44,8% (Broglioni). Alimentația prin mămăligă

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

dă o pierdere de 24%, iar cea prin paste maidice, o pierdere numai de 10% (Benome, Iacoangeli).

Consumînd în acelaşi timp mămăligă şi puţină brînză, pierderea se reduce la 7,8% (Malfatti) şi adăugîndu-i puţină carne, asimilaţia azotului devine aproape completă (Albertoni). În linie generală, pîinea este mai bine asimilată decît mămăliga.

Afirmaţiile lui Atanasiu şi Niţescu, că porumbul vechi este mai bine asimilat decît cel nou, sînt pasibile de critici serioase. Mai întîi, experienţele acestor autori nu ţin seamă nici de felul de preparare al porumbului, nici de utilizarea aminoacizilor săi. În afară de aceasta, experienţele au fost făcute pe un număr prea mic de animale şi diferenţele sînt prea puţin sensibile pentru a se putea trage concluzii. Aceste diferenţe sînt aşa de minime, încît ele pot proveni din calitatea şi specia porumbului întrebuinţat şi din starea anterioară a animalelor de experienţă.

Astfel, diferenţa de greutate a animalelor hrănite cu porumb vechi şi a celor hrănite cu porumb proaspăt, este cîteodată minimă. O gîscă hrănită cu porumb nou a cîştigat într-o lună 195 g, în timp ce o alta, care a avut o aceeaşi greutate iniţială, hrănită cu porumb mai vechi, a cîştigat 201 g. Diferenţa ar fi de 6 g. Un cocoş, hrănit cu porumb proaspăt, a cîştigat 148 g, un altul hrănit cu porumb vechi de un an, a cîştigat 152 g; este deci o diferenţă de numai 4 g.

Luînd rezultatul global al experienţelor făcute pe 3 cocoşi, 3 gîşte şi pe şoareci, găsim o diferenţă puţin mai mare, dar este clar că aceste experienţe sînt cu totul insuficiente, pentru a trage concluzii.

Această mică diferenţă poate fi explicată prin starea anterioară a animalelor folosite, precum şi prin calitatea, felul de conservare şi umiditatea porumbului întrebuinţat. Dacă într-o altă serie de experienţe, se întrebuinţează un porumb vechi dar recoltat înaintea coacerii sau chiar porumb stricat, iar pe de altă parte un porumb nou, dar copt, de bună calitate şi bine uscat, vom găsi desigur un rezultat contrariu; tot aşa, dacă animalele hrănite cu un porumb vechi sînt slabe sau bolnave, ele vor asimila mai rău şi vor cîştiga mai puţin în greutate, decît animalele hrănite cu porumb nou. Numai repetînd aceste cercetări pe scară întinsă, se pot evita mari erori de interpretare.

Petrov presupune — bazat pe analizele făcute pe porumbul cultivat într-o regiune fără calcar din Bulgaria — că acest porumb este degenerat şi devine patogen. Într-adevăr analizele au arătat că conţinutul său în azot şi în acid fosforic este inferior porumbului normal.

Autorul crede să fi găsit astfel un argument în favoarea tezei zeiste, cu restricţia că porumbul este un aliment insuficient, numai atunci cînd este cultivat într-un teren slab sau total lipsit de calcar.

Se poate admite că o lipsă în compoziţia fosforică a porumbului cultivat în asemenea condiţii poate determina o subnutriţie a celulelor nervoase, dar a crea din aceasta o teorie pentru a explica geneza tulburărilor nervoase la pelagroşi este un lucru prea îndrăsneţ.

Menţionăm afirmaţiile lui Alessandrini, pentru a arăta ce inexactitudini se pot aduce în pelagră. În urma unei lungi călătorii în toate regiunile pelagroase ale Italiei, autorul ajunge la concluzia că porumbul nu joacă rol în etiologia pelagrei şi pentru a sprijini ideea sa, citează cazurile următoare:

„Cunoaştem numeroase cazuri de pelagră care s-au manifestat la persoane ce n-au mîncat niciodată porumb". Această afirmaţie nu poate fi probată decît prin cîteva observaţii izolate, care probabil se raportează la cazurile de pseudopelagră sau la cazurile unde porumbul a fost consumat cu mult timp înaintea declanşării boalei. Ar trebui, pentru o asemenea probă, întinse cercetări statistice foarte documentate. Dar tocmai astfel de statistici foarte numeroase probează contrariul.

„Din contra, sînt întinse regiuni unde locuitorii se hrănesc exclusiv cu porumb şi totuşi pelagra este un lucru necunoscut". Acest fapt nu dovedeşte nimic în ceea ce priveşte raportul pelagrei cu porumbul avariat; el arată numai că porumbul sănătos nu este pelagrogen şi că în afara porumbului trebuie să existe încă o predispoziţie şi o sensibilizare pentru ca boala să se manifeste.

„Există în aceeaşi provincie zone absolut lipsite de pelagră şi altele, chiar limitrofe, care sînt contaminate de pelagră, cu toate că locuitorii din ambele zone trăiesc în aceleaşi condiţii alimentare, igienice şi economice". Acestor obiecţiuni, noi am răspuns mai sus.

„Se întîmplă foarte rar, ca mai mult de 1—2 cazuri de pelagră să apară în aceeaşi familie, cu toate că toţi membrii acelei familii trăiesc în condiţii similare de alimentaţie, igienă, dietetice şi ereditare".

„Toate măsurile profilactice şi terapeutice care au fost luate pentru combaterea acestui flagel au dat rezultate cu totul neînsemnate".

Această afirmaţie este în contradicţie cu toate experienţele şi statisticile oficiale; toată lumea ştie că Italia a combătut cu succes acest flagel, prin împiedicarea consumării porumbului avariat.

„Importarea porumbului din alte ţări n-are nici o influenţă asupra creşterii sau descreşterii pelagrei".

Din contra, este evident şi constatat de către noi în Romînia, că porumbul avariat importat are un efect dezastruos.

„Pelagra persistă chiar după ce s-a eliminat porumbul din alimentaţie şi ea continuă să se menţină ani îndelungaţi". Acest fapt dovedeşte numai că sensibilitatea maidică poate persista ani de-a rîndul.

Autorul este convins că apa joacă rolul principal în pelagră, în orice caz un rol mai important decît porumbul. Nici un singur pelagrolog serios nu a încriminat apa în etiologia pelagrei, în timp ce Sambon presupune că tocmai apa curentă este necesară pentru ca pelagra să se manifeste; Alessandrini socoteşte că apa stagnantă şi bogată în silicaţi, precum şi anumite nematode ale apei, sînt cauza pelagrei. Nici Sambon şi nici Alessandrini nu aduc nici o probă serioasă în sprijinul afirmaţiilor lor, în timp ce faptul singur că pelagra este legată de cultura porumbului face să cadă cele două ipoteze.

2. IPOTEZE TOXICE

a) Ipoteza zeitoxică

Ipoteza zeitoxică, cea mai populară din toate, a plecat din Italia şi s-a răspîndit, fiind magistral susţinută de către Lombroso.

În jurul acestei ipoteze a gravitat pelagrologia, timp de mai mulţi zeci de ani.

Nu este nici o îndoială că porumbul avariat constituie un aliment care poate, în anumite condiţii, să aibă efecte nocive asupra organismului.

Toţi pelagrologii sînt într-adevăr de acord asupra acestui punct, că pelagra este intim legată cu porumbul avariat şi anchetele asupra acestui subiect par să demonstreze că în marea majoritate a cazurilor, pelagroşii mărturisesc într-adevăr a fi consumat porumb avariat. Dar, cum anchetele noastre nu s-au mărginit la pelagroşi, ci s-au întins şi asupra indivizilor sănătoşi din aceleaşi localităţi, s-a putut constata că aceştia din urmă au consumat acelaşi porumb ca şi pelagroşii.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

De mai mult de 35 ani de cînd ne ocupăm de studiul porumbului avariat, am constatat că gradul de stricăciune al porumbului nu este direct proporţional cu gradul său de toxicitate.

E tot atît de sigur că un porumb foarte toxic poate să nu provoace animalelor fenomene analoge tulburărilor patologice ale pelagrei şi că din contra, un porumb puţin avariat în aparenţă, poate să declanşeze adesea naşterea tulburărilor foarte serioase în organismul animal, amintind mai mult sau mai puţin tulburările pelagrei (a se vedea studiul toxicologic al porumbului avariat).

E foarte probabil că porumbul cules înaintea coacerii sau prost conservat poate la un moment dat să devină nociv sănătăţii, dar aceasta nu este o proprietate strictă a porumbului, ci o proprietate a tuturor alimentelor crude conservate timp îndelungat şi în condiţii favorabile dezvoltării microorganismelor de toate felurile, care pot produce substanţe toxice.

E sigur că porumbul avariat este un aliment mult mai puţin nutritiv decît porumbul sănătos. Se vede de exemplu, din analizele lui Urbeanu, că porumbul sănătos conţine în medie: apă 14,15%, azot 8,28%, hidrocarbonate 64,18%; porumbul avariat conţine: apă 20,40%, azot 6,66, hidrocarbonate 48,93%.

Dacă mai adăugăm că porumbul avariat nu este consumat decît de populaţia săracă de la ţară, care nu are mijloace pentru a-şi procura alimente mai bune, vom înţelege uşor din ce cauză pelagra coincide foarte adesea cu mizeria şi că nu o întîlnim decît rar în casele relativ înstărite.

Nu este deci necesar să acuzăm porumbul de a fi un aliment inferior, căci el nu produce mizeria, dar mizeria împinge la consumarea porumbului avariat, şi de aci la pelagră.

În plus, toate bolile datorite porumbului avariat nu sînt pelagră, precum toate diareele nu sînt diaree pelagroase.

Este de dorit totuşi, să se demonstreze prin experienţe neîndoielnice că porumbul avariat poate produce totalitatea fenomenelor patologice ale pelagrei; în consecinţă afirmînd că această probă nu a fost încă adusă, partizanii teoriei zeitoxice nu au dreptul să ceară să li se admită orbeşte teoria lor. Pînă atunci, orice încercare pentru a găsi în altă parte adevărata cauză a pelagrei este justificată.

După ce am studiat timp îndelungat porumbul în diferitele faze de avarie, după ce am provocat artificial o întreagă gamă de avarii atît porumbului în aparenţă sănătos, cît şi porumbului stricat, noi nu am reuşit niciodată să producem alt lucru, decît substanţe toxice ce se pot obţine de asemeni prin alterarea altor graminee; de aceea, noi păstrăm oarecare rezerve asupra teoriei zeitoxice.

Examenul anatomo-patologic al animalelor moarte în urma injecţiilor de extract obţinut de noi arată că toxinele care au provocat moartea nu produc totdeauna aceleaşi leziuni patognomonice şi nu interesează totdeauna acelaşi organ.

În majoritatea cazurilor, aceste toxine lezează intestinul şi anexele; se observă adesea leziuni cutanate sau hemoragii cerebrele. Fenomenele patologice produse în urma intoxicaţiilor diferă mult nu numai ca intensitate a tulburărilor, dar şi ca formă.

Diferitele animale de laborator prezintă o sensibilitate aparte faţă de acelaşi extract toxic. Se observă foarte adesea căderea părului şi cîteodată un fel de eritem. S-au observat de asemeni convulsii, mărirea reflexelor, contracturi şi mai ales paralizia membrelor posterioare (a se vedea patologia experimentală).

În afară de cazurile descrise de Antoniu, care pretinde să fi provocat pelagra la 3 persoane hrănite cu extracte toxice de porumb avariat şi în acelaşi timp cu pîine, brînză etc., nu s-a reprodus niciodată boala experimentală pe om sau pe animale de laborator, prin injecţii de extracte obţinute din porumb avariat, chiar din acel porumb al regiunilor pelagroase.

Acest insucces totuşi, nu poate să zdruncine teoria maiditoxică. Noi, de altfel, nu ne-am aşteptat niciodată la alte rezultate căci, dacă aceste extracte toxice de porumb avariat ar fi putut într-adevăr să provoace pelagra, le-am fi observat de mult timp la animalele domestice hrănite exclusiv cu porumb stricat. În timpul din urmă, unii autori ar fi observat pelagra la animalele mari cornute (Sambon); acelaşi lucru ne-a fost afirmat de cîţiva veterani; dar nu ni s-au dat probele ştiinţifice în sprijinul acestei afirmaţii.

La păsările hrănite cu orez, s-a constatat beri-beri, dar pasărea hrănită cu porumb stricat nu face pelagră, cu toate că aceste două boli prezintă multe analogii.

S-ar putea foarte bine ca pelagra să nu existe la animale şi datorită acestui fapt noi am obţinut rezultate care au fost cu totul negative.

Experienţele pe maimuţe ar da poate rezultate pozitive, cu toate că afirmaţia cîtorva autori de a fi obţinut pelagra pe maimuţă trebuie să fie supusă verificării.

Argumentele invocate de către partizanii teoriei zeitoxice sînt bazate mai mult pe statistici din care rezultă că aproape toţi pelagroşii s-au hrănit cu porumb stricat şi că pelagra este mai frecventă în regiunile unde din cauza anomaliilor climaterice, porumbul nu a putut fi cules copt și unde porumbul chiar copt sau făina de porumb nu a putut fi păstrată la adăpost de umiditate, fapt ce ar crea condițiuni favorabile dezvoltării microorganismelor.

Pelagra, în anumite regiuni ale Italiei (Padova), unde măsurile profilactice sînt luate ca bază a acestei teorii, arată o ameliorare importantă. Astfel, la Campo San-Piero, unde acum 20 de ani erau 15—20% pelagroși, nu se mai găsesc astăzi decît 15—20‰.

Totuși, aceste fapte izolate nu sînt suficiente pentru a exclude alți factori, care au contribuit să se obțină rezultate asemănătoare.

Vom da mai jos un rezumat al conținutului celor mai interesante capitole ale unei lucrări a lui Pisenti, pentru a da cititorului posibilitatea de a-și forma el însuși o opinie asupra ideilor în care sînt concepute polemicile contra teoriei zeitoxice.

În capitolul *Comisiuni pelagrologice*, autorul încearcă să demonstreze insuficiența comisiunilor pelagrologice regionale, care au lucrat în sensul ideilor preconcepute.

Cînd s-au urmărit teoriile lombrosiene, atențiunea întregii lumi era fixată asupra înlocuirii porumbului printr-o altă hrană (cum se obișnuia în pelagrozerii). Alte dăți, comisiunea nefiind convinsă că porumbul era cauza exclusivă a pelagrei, și-a îndreptat atenția asupra unui alt regim mai substanțial.

Deci, măsurile luate de comisiuni nefiind egale, este cu neputință să ne orientăm în mod just asupra eficacității mijloacelor de luptă contra pelagrei.

Este de la sine înțeles că pelagroșii nu s-au simțit prost cu acest regim variat, în orice caz ei s-au simțit mai bine decît cu regimul țăranilor sănătoși, care este destul de primitiv. Deci, diferitele tratamente erau în favoarea și în interesul celor ce sufereau.

Era fără îndoială o operă umanitară, dar care nu are nimic de a face cu terapeutica pelagrei.

Pisenti afirmă că pentru comisiuni, fenomenele patologice ale pelagrei nu sînt suficiente pentru a caracteriza boala; esențialul este de a constata dacă bolnavul a mîncat sau nu porumb. Toate celelalte cazuri, în care bolnavul nu a mîncat porumb și este totuși declarat ca fiind atins de boală, nu sînt cazuri de pelagră ci de pseudopelagră, boala în aceste cazuri provenind dintr-o intoxicație datorită băuturilor alcoolice, obținute din distilarea porumbului degradat.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În capitolul al 3-lea, autorul îşi exprimă rezerva sa asupra admiterii autenticităţii datelor statistice, care tind să ne arate că pelagra este în descreştere. După el, posibilitatea de a constata completa vindecare la aşa-zişii vindecaţi de pelagră nu există, fiindcă boala dispare şi reapare de multiple ori la acelaşi individ. El citează constatarea lui V. Babeş, comunicată la Academia Romînă, în care se pune printre altele: Majoritatea bolnavilor atinşi de o formă uşoară de pelagră muncesc, se vindecă temporar sau definitiv, recad în maladie şi mult mai tîrziu, după cîţiva ani, numai o parte din aceste cazuri de pelagră sînt descoperite la spital.

În astfel de condiţii, avem noi oare dreptul, se întreabă Pisenti, să afirmăm că pelagra este în descreştere, cînd nimeni încă nu cunoaşte criteriul vindecării pelagrei?

Autorul îşi exprimă neîncrederea în eficacitatea legii italiene din 1902, încercînd să dovedească prin cifre că, cu toate că legea amintită este aplicată de mai mulţi ani, nu se poate totuşi constata nici o uşoară descreştere a bolii, astfel încît însăşi prof. Sanarelli, care şi-a exprimat încrederea în această lege în momentul cînd ea a fost votată, a trebuit să recunoască în cele din urmă, bazat pe rezultatele obţinute, insuficienţa ei. Tot ce s-a putut obţine de la votarea şi aplicarea acestei legi, este o descreştere a mortalităţii, dar nicidecum o descreştere a apariţiei pelagrei, nici în formele grave şi nici în formele benigne.

Autorul crede că teoria zeitoxică nu este decît slab confirmată de experienţele de laborator.

Autorul mai citează opiniile exprimate de unii pelagrologi, de unde, după el, reiese puţina încredere ce o au aceşti autori în ipoteza zeitoxică.

Pisenti ne aminteşte o afirmaţie a lui Gosio cu privire la acest subiect şi anume: „experienţele de laborator nu ne-au dat fapte de ajuns de evidente, pentru a demonstra incontestabil că există o conexiune între produsele extrase din porumbul alterat şi pelagră".

Cèni spune că problema patogenetică rămîne nerezolvată dacă pelagra poate fi identificată cu un proces de intoxicaţie maidică.

Pisenti afirmă de asemeni că dispariţia pelagrei în Franţa după înlocuirea culturii de porumb nu pledează în favoarea ipotezei toximaidice, aşa cum s-ar crede cu uşurinţă.

În Landes — această regiune fiind una din cele mai nesănătoase ale Franţei — pelagra ca şi malaria, erau foarte răspîndite. Nu este o coincidenţă dintre pelagră şi cultura de porumb care este un factor principal, ci un complex de diferiţi factori care au determinat o stare bolnăvicioasă a populaţiei. Măsurile luate în scopul asanării regiunii au adus o mare ameliorare stării de igienă (prin secarea lacurilor) şi au avut ca efect dispariţia nu numai a paludismului — ceea ce a fost de altfel singurul scop urmărit — ci şi stingerea treptată a pelagrei.

După acest autor, în Franţa teoria zeitoxică nu a prins niciodată rădăcini, căci francezii n-au înlocuit niciodată porumbul în urma acestei ipoteze; ulterior, şcoala italiană a pus în relief această din urmă teorie.

În sfrîşit, Pisenti sprijinindu-se pe faptul că pelagra nu a putut fi observată decît mult mai tîrziu şi numai în anumite regiuni, unde porumbul este cultivat de secole, încearcă să deducă de asemeni că porumbul şi toxinele sale nu sînt cele care produc boala.

În capitolul următor, autorul se ocupă mai mult de noua ipoteză a lui Sambon, după ce a trecut peste ipoteza lui Alessandrini, demonstrînd că cercetările făcute la Brescia şi în Friul, asupra coincidenţei dintre pelagră şi între o infecţie datorită apei potabile, nu au fost confirmate.

În capitolul *Ereditatea în pelagră,* autorul după ce citează lucrările lui Cèni şi Marcaccio, care tratează despre influenţa fenomenelor produse de porumbul alterat asupra descendenţilor, afirmă că nu se poate admite ereditate în pelagră. Chiar cazurile foarte rare de altfel, cînd părinţii pelagroşi dau naştere la copii care sînt şi ei atinşi de pelagră, nu sînt de ajuns de pregnante pentru a ne da convingerea că pelagra este o boală ereditară, căci ar trebui ca astfel de cazuri să fie foarte răspîndite şi frecvente.

Problema eritemului pelagros şi al celui care apare în urma alcoolismului este încă foarte neclară. Cum nu se cunosc încă caracterele distincte între aceste două fenomene patologice dermice, este imposibil de a constata dacă un eritem este de natură pelagroasă sau dacă provine din alcoolism.

Dar chiar el citează pe prof. Merk, o autoritate în materie de dermatologie, care afirmă că alcoolul singur nu poate provoca aceste eriteme.

Congresul din Bergame nu ne-a dat explicaţii asupra noilor teorii care şi-au făcut totuşi un drum; de altfel asistenţii s-au arătat sceptici şi rezervaţi atît faţă de ipoteza lui Sambon şi a lui Tizzoni, cît şi asupra altor ipoteze.

Totuşi, opinia prof. Pisenti este că congresul nu a fost infructuos, căci Gosio şi Antonini, partizanii cei mai fervenţi ai teoriei

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

zeitoxice au avut curajul să mărturisească în comunicările prezentate la congres că există o pelagră fără porumb.

Oricît am vroi, spune autorul, să micşorăm valoarea acestei aserţiuni, limitînd-o la observaţii restrînse, ea nu poate pierde nimic, deoarece ea corespunde adevărului, cu atît mai mult cu cît sînt ţări ca de exemplu Brazilia, unde populaţia se hrăneşte cu porumb cîteodată foarte mucegăit, fără ca să existe cazuri de pelagră.

În cazurile în care toxicozeiştii deşi nu au putut stabili pentru fiecare caz cu certitudine dacă bolnavii au mîncat sau nu porumb alterat, acest fapt nu a putut totuşi zdruncina convingerea lor, şi ei au afirmat că este vorba de cazuri de pseudo-pelagră.

Cu toate că Pisenti presupune că polemica sa va putea servi corpului medical, care va face astfel o selecţie între adevărurile bine fundamentate şi aserţiunile susţinute fără bază şi fără probe, noi credem din contra, că această polemică prin mentalitatea sa pasionată, prin lipsa de logică, de experienţe proprii şi de spirit ştiinţific, poate induce cititorul în eroare. Nu prin acest mod ne sprijinim sau combatem o ipoteză ştiinţifică.

b) Teoria zeinei

Zeina este o albumină a porumbului sănătos, care se extrage prin alcool şi care reprezintă aproape jumătatea albuminei porumbului.

După Lo Monacos, această substanţă [care] nu poate păstra echilibrul azotic al organismului şi alimentaţia cu alimente care ar conţine 5‰ zeină, ar produce o tulburare în schimburile nutritive. În afară de aceasta, zeina, după autorul de mai sus, ar fi toxică din cauza conţinutului său în fenilalanină.

Alimentaţia continuă cu porumb ar produce o mărire de amoniac în urină şi o micşorare a ureei urinare, o mai mare alcalinizare a sîngelui şi o scădere a acidităţii urinei.

Szumovski, Broglioni, Henriquez, Willcock şi Hopkins au arătat că zeina, chiar în mică cantitate, injectată în sînge, este toxică pentru animalele de laborator, şi că introdusă în cantitate mare în stomacul cobailor, ea produce o iritaţie a mucoasei stomacale. Şoarecii hrăniţi numai cu zeină nu pot fi menţinuţi în viaţă.

După aceşti autori, insuficienţa alimentară a zeinei ar fi datorită lipsei de triptofan, de glicocol şi de lizină, şi marii pierderi de azot consecutivă alimentaţiei prin zeină sau prin porumb.

În ceea ce privește toxicitatea zeinei, ea ar fi datorită după Broglioni tirozinei și fenilalaninei conținute în zeină.

Nițescu vrea să dovedească rolul zeinei în pelagră, prin reacția lui Abderhalden, făcută cu zeină.

Într-adevăr, Nițescu constată că aplicînd metoda lui Abderhalden pelagroșilor, ea dă o reacție pozitivă cu sîngele bolnavilor și cu zeină, în timp ce, la nepelagroși, ea este negativă.

Zeina este una din proteinele porumbului. Totuși, există în porumb o cantitate egală de alte proteine cu mult mai asimilabile și cu mult mai nutritive decît zeina (Broglioni), astfel încît mămăliga este cu mult mai utilizabilă decît zeina. Nu se pot deci trage concluzii decisive asupra valorii nutritive a porumbului, experimentînd numai cu zeina sau cu porumb pur, așa cum o fac autorii.

Dar acestor experiențe li se mai pot aduce o serie de observațiuni serioase. Mai întîi experiențele pe om sînt puțin numeroase și experiențele pe animale sînt departe de a fi decisive — deci de o valoare problematică — fiindcă diferitele albumine și aminoacizii sînt mai mult sau mai puțin specifici, pentru specii diferite (Abderhalden), încît albumine salvatoare pentru om, pot fi nocive pentru animalele de experiență. Acest fapt este probat chiar pentru animalele, care din punct de vedere al alimentației, se apropie cel mai mult de om, cum ar fi cîinele. Animalele de experiență sînt ținute în condiții diferite și adesea puțin igienice în unele laboratoare, încît cîinii slăbesc, se îmbolnăvesc chiar cu o alimentație suficientă, mai ales atunci cînd sînt mult timp închiși și neglijați.

Acestui factor trebuie să-i atribuim faptul că *fiecare autor care avea o ipoteză oarecare de susținut în ceea ce privește patogeneza pelagrei, afirmă că a putut reproduce pelagra la animalele de experiență prin microbul specific maladiei, sau prin porumbul sănătos sau stricat, sau chiar prin zeină sau albumine, ciuperci, inculpînd apa, diferite săruri, sau prin oricare altă substanță, fără raport cu porumbul.* Nu încape îndoială, că toate aceste animale au slăbit, s-au îmbolnăvit, sau au murit, din cauza stării de proastă igienă, sau din cauza tratamentului neglijent la care au fost supuse timp îndelungat.

Cîinii, mai ales, nu sînt propici acestor experiențe, căci este cunoscut că bolile cîinilor diferă cel mai mult de bolile omului.

Tot așa, Broglioni, experimentînd în eprubete cu suc digestiv de cîine, nu poate să tragă concluzii sigure, căci acest suc utilizează în mod natural numai aminoacizii specifici pentru cîine. Astfel, experimentînd cu zeină şi gliadină, şi cu sucurile lui digestive, vom găsi la cîine o putere de asimilaţie cu totul diferită de aceea a omului.

Chiar experienţele făcute pe om sînt influenţate de circumstanţe care scapă controlului nostru, cum ar fi constituţia, bolile anterioare, ereditatea etc.

Acestor circumstanţe trebuie să se atribuie diferenţele enorme între rezultatele obţinute de diferiţi autori, în ceea ce priveşte valoarea nutritivă a porumbului şi a pîinii.

După Rübner, trebuiesc de trei ori atîtea proteine de pîine pe cît proteine de carne, pentru a menţine echilibrul nutritiv al omului, în timp ce Ewald, Fodor etc., afirmă că proteinele pîinii conţin aceeaşi valoare nutritivă (plastică), ca şi proteinele de origine animală.

Dar proteinele porumbului? Mai mulţi autori cred că porumbul posedă foarte puţine substanţe *plastice* pentru om.

Am menţionat totuşi că asimilarea substanţelor utilizabile din porumb nu depinde numai de cantitate, ci mai ales de felul de preparare şi de combinaţie a alimentaţiei maidice cu alte alimente. Dar chiar în afară de această probă, afirmaţiile autorilor antimaidici nu sînt fundamentate. Astfel, comparînd aminoacizii utilizabili din zeină, cu acei din gliadină, principalul aminoacid al grîului (Osborne şi Glay), se poate constata că aceste două proteine conţin aproape aceeaşi cantitate de aminoacizi utilizabili. Mai ales triptofanul, foarte asimilabil pentru om, se găseşte în gliadină în foarte mică cantitate, în timp ce ea nu conţine lizină, precum zeina nu conţine nici una nici alta. Din contra, gliadina conţine 1,20$^{0}/_{0}$ tirozină, în timp ce zeina conţine 3,55$^{0}/_{0}$.

Glicocolul este conţinut în gliadină dar în foarte mică cantitate (0,02$^{0}/_{0}$), în timp ce această substanţă este complet absentă în zeină. Rezultă deci, că diferenţa plastică între aceste două substanţe este prea mică pentru a justifica afirmaţia autorilor, asupra insuficienţei absolute a zeinei.

Dar chiar această mică diferenţă dispare, considerînd că zeina nu reprezintă decît aproape jumătate din proteinele maidice şi că restul conţine cantităţi suficiente de triptofan şi de glicocol, pentru ca porumbul să devină un aliment perfect utilizabil.

Slaba susţinere a *ipotezei strictei specificităţi a aminoacizilor după specia animală* reiese mai ales din concluziile la care au fost forţaţi adepţii acestei ipoteze, admiţînd că şi substanţele ce conţin mari cantități de aminoacizi utilizabili, devin inutilizabile, dacă ele nu sînt în raport cu necestățile organismului. Mai mult decît atît, trebuie ca grupul stereochimic al aminoacizilor să fie favorabil pentru ca acești aminoacizi să devină plastici.

Iată o seamă de supoziții nedocumentate, imaginate fără îndoială pentru a ascunde slăbiciunea probelor, care vin în sprijinul tezei insuficienței nutritive a porumbului.

Fără îndoială că mămăliga se digeră mai greu decît pîinea, că și cantitatea de porumb utilizată depinde mai ales de felul de preparare ; aceste inconveniente însă sînt relative și pot fi ușor remediate. Astfel, dacă particulele de porumb din mămăligă sînt prea mari pentru a se dizolva ușor în tubul digestiv sau dacă mămăliga nu este deajuns de coaptă, ea va fi prost utilizată de organism.

În ceea ce privește tirozina și fenilalanina, reprezentînd după Broglioni elementele toxice ale porumbului, există într-adevăr o anumită cantitate din acești corpi în zeină, în timp ce gliadina nu conține decît jumătate din această cantitate. Dar totuși, aceste cantități de substanțe, precum și puterea lor toxică sînt minime și nu pot să producă o intoxicație. *Nu trebuie uitat că milioane de oameni se hrănesc aproape exclusiv cu porumb fără a prezenta cele mai mici simptome ale unei intoxicații maidice și că nici pelagra nu prezintă asemenea simptome.* Insuși Broglioni revine în parte asupra acestei supoziții. În cercetările mele numeroase însă, nu am observat niciodată simptome de intoxicație la cîinii și animalele cărora li s-au administrat mari cantități de zeină. Chiar dacă în aceste condiții, am fi observat oarecare simptome morbide, nu am fi putut să le atribuim unei intoxicații cu fenilalanină din cauza slabei sale toxicități și apoi zeina nu constituie decît o mică parte a porumbului.

Nițescu încercă să demonstreze toxicitatea zeinei prin reacția lui Abderhalden. Dar, dacă zeina dă la pelagroși această reacție, acest lucru nu demonstrează de loc că zeina este toxică ; reacția nu arată alt lucru, decît pătrunderea zeinei în țesuturile parenterale, în sînge, și că organismul a reacționat pentru a distruge sau a utiliza această albumină prin producerea fermenților de apărare.

Ne-am întrebat la rîndul nostru dacă albumina porumbului obișnuit sau stricat, cu care se hrănesc țăranii romîni, dă naștere fermenților proteolitici și dacă pelagroșii se comportă într-un fel special la aplicarea metodei lui Abderhalden.

În ședința Congresului național romîn de medicină din 20 aprilie 1914, Nițescu, bazîndu-se pe 3 cazuri suspecte, presupune că această metodă ar putea ajuta punerea diagnosticului în anumite cazuri de pelagră greu de diagnosticat.

Cercetările noastre au arătat că sîngele pelagroşilor dă cu zeina porumbului obişnuit o reacţie pozitivă foarte variată ca intensitate. Astfel, cazurile acute cu leziuni gastrointestinale dau reacţii slabe.

Reacţia pozitivă depinde fără îndoială de trecerea albuminei porumbului prin peretele intestinal, care devine permeabil pentru zeină, permiţînd acestei substanţe intrarea în ţesutul parenteral, bine înţeles din cauza leziunilor intestinale cu pierderi microscopice de substanţă, pe care V. Babeş le-a constatat în pelagră.

Din contra, la persoanele sănătoase care se hrănesc cu porumb, aceste leziuni nu există şi albumina porumbului este descompusă înainte să fi trecut mucoasa intestinală, astfel încît această albumină nu intră în ţesutul parenteral. Ea nu poate deci determina formarea fermenţilor de apărare.

Dacă această explicaţie este corectă, nu trebuie să existe nici un raport de specificitate între pelagră şi reacţia lui Abderhalden. Ar trebui din contra, ca la persoanele care se hrănesc cu porumb şi care prezintă în acelaşi timp o boală cu pierdere de substanţă intestinală, să existe pentru albumina porumbului aceeaşi permeabilitate a tractusului gastrointestinal, ca şi la cei pelagroşi.

Trebuie deci arătat că reacţia devine de asemeni pozitivă la indivizii nepelagroşi în momentul cînd intestinul lor devine permeabil pentru zeină.

Aplicînd reacţia lui Aberhalden la ţărani care se hrănesc cu porumb şi care prezintă o boală a tubului digestiv, rezultatul este cel pe care-l dăm în tabloul nr. 1.

Din trei pelagroşi prezentînd eritem caracteristic, unul prezintă o reacţie pozitivă foarte pronunţată, ceilalţi doi o slabă reacţie pozitivă. O femeie care suferea de pelagră acum doi ani prezintă o reacţie pozitivă foarte slabă.

Doi ţărani, hrănindu-se aproape exclusiv cu porumb şi suferind unul de o pleurezie şi altul de o boală de inimă, prezintă o reacţie cu totul negativă.

Un alt ţăran hrănindu-se de asemeni cu porumb, dar suferind de un catar gastrointestinal cu icter cataral, prezintă o reacţie slab pozitivă.

Un ţăran avînd un cancer la stomac prezintă o reacţie net pozitivă, precum şi o femeie bolnavă de un ulcer stomacal.

Un ţăran sănătos, hrănindu-se cu porumb, nu prezintă reacţie.

Tabloul nr. 1

Reacția lui Abderhalden cu zeină la pelagroși, la vechii pelagroși și la nepelagroși

Nr. crt.	Albumine porumb	Ser	Observațiuni	Reacții
1	1,5 g	1,5 cc	Femeie eritem pelagros (serv. prof. Stoicescu)	pozitiv
2	,, ,,	,, ,,	Bărbat eritem pelagros (idem).	slab pozitiv
3	,, ,,	,, ,,	Femeie eritem pelagros (idem).	,, ,,
4	,, ,,	,, ,,	Femeie pelagroasă de 2 ani (serv. prof. Teohari).	foarte slab
5	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb; nu are pelagră. Boală inimă (idem).	negativ
6	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb. Nu a avut pelagră (idem).	,,
7	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb, icter cataral (idem).	slab pozitiv
8	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb, nu a avut pelagră. Cancer stomac (idem).	pozitiv
9	,, ,,	,, ,,	Femeie mănîncă porumb. Nu a avut pelagră. Ulcer cronic stomac (idem).	,,
10	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb; nu a avut pelagră. Enterită dizenterică (idem).	,,
11	,, ,,	,, ,,	Țăran mănîncă porumb, nu a avut pelagră. Enterită (serv. prof. N. Muscel).	,, ,,
12	,, ,,	,, ,,	Țăran sănătos, se hrănește cu porumb (idem).	negativ

Experiențele de control, care au fost făcute cu 1,5 cc ser fără a adăuga albumina porumbului, au dat în toate cazurile rezultate negative.

Reiese din cercetările noastre că reacția lui Abderhalden cu zeină nu este specifică pelagroșilor, ea arată numai că la acești bolnavi, care au tubul digestiv lezat, albumina porumbului trece în țesutul parenteral, în timp ce la persoanele sănătoase această albumină este mai întîi descompusă și nu ajunge în țesuturi.

Dar, trebuie ca aceste persoane care se hrănesc cu porumb fără să fie pelagroase, să facă o boală a tubului digestiv pentru ca zeina să treacă prin peretele intestinal și să intre în țesuturi și sînge, determinînd astfel o reacție pozitivă.

Deci, reacția lui Abderhalden nu poate să ne lămurească asupra raportului dintre porumb și pelagră și ea nu poate servi pentru diagnostic în această boală; ea ar putea totuși da indicii asupra diferitelor puncte obscure privind această boală sau alte boli ale tubului digestiv.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Zeina este o substanţă care produce rapid fermenţi de apărare, ea poate să ne îndrumeze exact asupra permeabilităţii tubului digestiv pentru albuminele străine chiar de natură vegetală.

La indivizii hrăniţi cu porumb, pelagroşi sau nu, dar suferind de maladii gastrointestinale, reacţia lui Abderhalden devine pozitivă cu albumina porumbului, însă reacţia nu poate servi pentru diagnostic în pelagră.

Această reacţie arată că multe boli ale tubului digestiv nu acţionează numai producînd fermentaţiuni şi descompuneri, ci că ele se întovărăşesc de o permeabilitate a tractusului gastrointestinal pentru albuminele străine.

Nu numai zeina, care în pelagră şi în bolile menţionate trece prin peretele intestinal lezat, ci şi alte diferite albumine de origine alimentară sau microbiană — care nu pot să treacă peretele gastrointestinal normal — izbutesc să invadeze în acelaşi timp organismul şi ar fi important de ştiut, pînă la ce punct aceste substanţe sau antifermenţii lor, pot contribui la simptomatologia acestor boli şi mai ales a celor de autointoxicaţie de origine gastrointestinală.

Continuăm cercetările noastre în această direcţie, dar ni se pare a fi dovedit că cu toate că sîngele pelagroşilor dă cu zeina o reacţie pozitivă, aceasta nu arată întru nimic că există un raport de specificitate între porumbul obişnuit şi pelagră, căci aceeaşi reacţie se produce şi la persoanele nepelagroase la care intestinele au devenit permeabile pentru zeină.

Drept concluzii putem spune că ar fi absurd să raportăm fenomenele pelagrei numai la zeină căci oricît am repeta nu este de ajuns, că milioane de italieni şi de romîni hrănindu-se aproape exclusiv cu porumb sănătos nu fac boala şi nu arată nici un semn de intoxicaţie, nici o anomalie în urină. Puţin importă dacă injecţia de zeină în sînge este toxică sau dacă mari cantităţi introduse în stomacul cobailor produc o iritaţie a mucoasei ; esenţialul este că această substanţă ingerată împreună cu porumbul sănătos nu produce la milioane de ţărani nici un efect toxic.

Este deci cert, că zeina nu este toxică pentru omul sănătos.

Considerînd specificitatea diferiţilor aminoacizi, este posibil ca aceste substanţe pure să fie toxice pentru anumite animale. Se pare într-adevăr că ele nu conţin decît foarte puţini nuclei carbonici : glicocol, lizină şi triptofan, care sînt indispensabili pentru anumite animale (şobolani, cobai şi chiar om), dar şobolanii care nu suportă o alimentaţie pură cu zeină nu mor prin alimentaţia maidică.

Omul nu se hrăneşte numai cu zeină, ci şi cu o cantitate superioară de alte albumine, care conţine cantităţi suficiente de aminoacizi pe care zeina nu le posedă.

3. TEORII AUTOTOXICE

Autorii vechi vorbeau de fermentaţii vicioase, care determină leziuni ale tubului digestiv, asemănătoare celor din pelagră, dar Neusser mai ales, după ce a arătat slaba temeinicie a diferitelor ipoteze şi contradicţiile dintre autori, ajunge la o concepţie analogă, care corespunde mai bine faptelor observate.

El insistă pe bună dreptate, asupra faptelor care se împotrivesc a privi boala ca o simplă intoxicaţie.

Dece oare animalele domestice care se hrănesc exclusiv din porumb de o calitate inferioară, nu fac pelagră ? De ce copiii fac rar pelagra ? (afirmaţie care nu corespunde constatărilor făcute de noi în Romînia), de ce sînt indivizi care deşi mănîncă mămăligă stricată nu fac pelagră sau o fac la o vîrstă foarte înaintată, pentru ce întîlnim adesea un singur membru pelagros într-o familie, cu toate că ceilalţi trăiesc în aceleaşi condiţii ?

Neusser ar fi putut să se întrebe înainte de toate pentru ce, printre sutele de mii de locuitori care se hrănesc în acelaşi fel, numai cîte unii devin pelagroşi ?

Totuşi, el ajunge la concluzia că pelagra rezultă pe de o parte din alimentaţia cu mămăligă stricată şi pe de altă parte, dintr-o stare morbidă a individului, care consumă această mămăligă avariată.

Autorul negăsind în porumbul stricat substanţe toxice, presupune că ele există şi că nu se manifestă ca otrăvuri în tubul digestiv care funcţionează bine, aceste substanţe fiind digerate sau eliminate. Dar dacă stomacul sau intestinele sînt bolnave (poate chiar din cauza monofagismului maidic — vezi capitolele funcţionării tubului digestiv la pelagroşi —) aceste substanţe preformate devin în stomac şi intestin adevărate otrăvuri, care nefiind digerate sau eliminate la timp, încetul cu încetul, produc boala.

Cauza pelagrei ar fi deci o autointoxicaţie.

Astfel, Giaxa, plecînd de la faptul că nu toţi cei ce se hrănesc cu porumb devin pelagroşi, presupune că trebuie să se adauge la declanşarea bolii preparaţia defectuoasă a porumbului şi alimentaţia exclusivă sau aproape exclusivă cu porumb. Într-adevăr, în provinciile foarte bîntuite de pelagră, mămăliga este incomplet fiartă şi pîinea preparată din porumb, prost coaptă; astfel că, datorită marii cantităţi ingerate, greu digestibile, cu descompunerea rapidă a acestui aliment prost preparat, mucoasa stomacală şi intestinală este continuu iritată prin microbii din intestin, mai ales prin *Coli communis*. Aceşti microbi adaugă acţiunea lor fermentativă şi saprogenă pentru distrugerea rezistenţei mucoasei, ducînd la resorbţia otrăvurilor produse în intestinul pelagroşilor. Într-adevăr acest autor, ca şi Ballner de altfel, găseşte o mare toxicitate şi virulenţă a bacilului *coli* izolat din intestinul pelagroşilor, afirmaţie pe care noi nu am putut-o confirma.

Ipoteza lui Kohlbrugge

După această ipoteză, pelagra face parte din bolile pentru care autorul propune să li se dea numele de boli de fermentaţie. Aceste boli, care fac parte din bolile infecţioase pentru că ele sînt datorite unor microorganisme, se deosebesc de bolile infecţioase, ele nefiind contagioase, adică ele nu se transmit de la om la om, ci necesită pentru dezvoltarea lor o hrană unilaterală. Ele sînt periodice ca şi bolile infecţioase adevărate.

Microbul care le declanşează, s-ar găsi în diferite graminee şi a fost mai întîi izolat din orez, fapt ce a făcut pe autor să numească microbul boalei, *Bacillus oryzae*.

Dăm mai jos concluziile la care a ajuns autorul acestei ipoteze.

1) O hrană unilaterală, conţinînd amidon sau un alt hidrat de carbon, dă naştere dezvoltării microorganismelor fermentative şi aceasta cu atît mai repede, cu cît alimentul conţine mai multe substanţe susceptibile de fermentaţie şi mai mult amidon solubil. Aceste microorganisme provoacă în intestin o autosterilizare, prin suprimarea florei intestinale fiziologice.

2) Ele provoacă, datorită unei cauze încă nedeterminate, boli ca beri-beri, scorbutul, aftele, afta tropică, boala lui Barlow, *cholera nostras* şi pelagra, asupra cărora anotimpurile sau alţi factori locali, au o influenţă însemnată. Aceste boli sînt denumite de autor, boli de fermentaţie.

3) Periodicitatea acestor boli stabileşte o analogie cu bolile infecţioase propriu-zise şi totuşi ele diferă esenţial.

4) Aceste microorganisme aparţin grupului bacilului *oryzae*, un bacil al aerului, care are puterea de a provoca fermentaţia orezului şi care există în toate ţările.

5) Acest grup de bacterii prezintă varietăţi, pe cît de numeroase pe atît de greu de izolat ca şi *Microderma aceti*, cu care ar fi eventual înrudite.

6) Acest microorganism există în majoritatea cerealelor şi a făinilor (poate chiar în toate), chiar în alimentele uscate ce se prepară din ele. Ele au în anumite circumstanţe efecte nocive asupra organismului, mai ales cînd dezvoltarea lor nu este împiedicată de o hrană bogată în acizi.

7) Dezvoltarea acestui bacil în intestin poate fi produsă de alimentele care conţin chiar de la începutul lor acizi liberi sau care produc mulţi acizi liberi.

8) Cînd virulenţa acestor microorganisme este mare, în urma anumitor circumstanţe locale, ei pot provoca leziuni ale organismului, chiar dacă hrana este combinată; tulburările care se produc seamănă mult cu cele produse de bolile infecţioase propriu-zise.

9) Mai rămîne de stabilit dacă efectul profilactic prin mijlocul alimentaţiei este datorit numai producerii cantităţilor de acizi sau altor factori.

Această ipoteză este lipsită de fundament, căci nu este dovedit că avem de a face cu o boală de fermentaţie, autorul spunînd că este vorba de autosterilizare, deci, nu de o simplă fermentaţie. Rolul acizilor în pelagră nu este precizat, precum nici raportul bolii cu porumbul, nici specificitatea sa, în sfîrşit, nici bacilul, care după autorul amintit joacă un rol principal în pelagră, nici felul său de acţiune, nu sînt bine determinate. Este vorba deci, de o lucrare obscură, cu o valoare problematică.

4. TEORII FOTODINAMICE

Rolul razelor solare în pelagră este incontestabil şi o serie de autori vechi şi moderni, precum şi însăşi populaţia în denumirea bolii, a exprimat convingerea că pelagra este în raport cu razele solare. Şi noi am recunoscut acest raport.

Ceea ce ne separă de autorii care susţin etiologia fotodinamică, este problema de a şti dacă acţiunea soarelui pe piele este într-adevăr cauza pelagrei sau, cum am arătat deja, dacă soarele nu este numai cauza unui simptom al pelagrei, aş spune o reacţie a organismului pelagroşilor.

Vom arăta mai departe observaţia unei mari serii de pelagroşi neselecţionaţi, printre care marea majoritate era bolnavă de pelagră, înaintea acţiunii solare şi înaintea apariţiei leziunilor cutanate. În aceste cazuri nu poate fi vorba de o altă boală care ar fi preparat numai terenul pentru pelagră, căci este vorba exact de simptomele cele mai caracteristice ale pelagrei, cu excepţia leziunii pielii, care fără îndoială, apare mai tîrziu la aceşti indivizi, de-abea în primăvară sub influenţa razelor solare.

Dacă primele manifestări ale pelagrei pe care le-am denumit stadiul preeritematos au fost necunoscute sau rău interpretate de către autori, aceasta se explică în parte prin indiferenţa bolnavilor săraci faţă de manifestaţiuni variate, în aparenţă puţin grave, în comparaţie cu leziunile atît de pronunţate şi penibile ale pielii.

Acest fapt a impresionat fără îndoială pe Frapolli, care a afirmat că insolaţia este cauza unică şi pe Landouzy şi Bouchard, care au spus „suprimaţi soarele şi veţi suprima pelagra" (citat după Raubitschek).

Otvardi, Fanzago, Strombio, priveau pelagra ca un eritem solar.

Raubitschek, Lode, Horbaczewsky şi Umnus, studiind raportul razelor solare cu substanţele fotodinamice din porumb pe pielea nepigmentată, au adus multă lumină în patogenia eritemului pelagros şi a altor simptome pelagroase.

Vom privi mai de aproape această problemă, pentru a ajunge la propriile noastre experienţe, confirmînd în acelaşi timp faptele şi dîndu-le o justă interpretare. Vom urmări mai ales expunerea lui Raubitschek, pentru a ajunge la propriile noastre concluzii.

Înainte de a intra în studiul sensibilităţii pielii prin substanţele fotodinamice din porumb, ar fi util să studiem o altă boală fotodinamică, provocată prin alimentaţia cu sarasin *(Poligonum fagopirum)*. Încă din 1842, Spinola stabilise că boala atinge mai ales animalele albe, care au fost expuse razelor solare. Animalele fac un fel de erizipel şi o tumefacţie considerabilă a pielii, vezicule şi cruste. În acelaşi timp, animalele suferă de mîncărimi, de o mare excitaţie etc. Această sensibilitate pentru razele solare durează mult timp după ce animalele nu au mai fost hrănite cu sarasin.

Weddig, gudronînd jumătatea unei vaci albe hrănită cu sarasin şi expusă razelor solare, s-a convins că numai părţile care au rămas albe au fost atinse de boală, în timp ce părţile izolate au rămas sănătoase. Glocke şi Klein au repetat experienţa pe un număr mare de animale. S-a încercat mai întîi să se explice fenomenul, presupunînd că este vorba de microorganisme, care sub influenţa razelor solare, pătrund sub piele.

Raubitschek a constatat că animalele albe sau cenuşii, hrănite cu sarasin (grîu negru) şi ţinute în acelaşi timp la lumina solară, se îmbolnăvesc, pierd din greutate, prezintă paralizii, în timp ce animalele de culoare închisă sau acele de culoare deschisă dar ţinute la întuneric, cu toate că sînt hrănite cu sarasin, nu se îmbolnăvesc.

Acest fapt a dat naştere concepţiei că lumina este cauza, şi că sarasinul conţine o substanţă, probabil o grăsime — căci ea se dizolvă în lichidele organice, dizolvînd grăsimea — sau un lipoid în sensul cel mai larg al cuvîntului, eventual un lipocrom vegetal sau unul analog şi care în sensul fenomenului fotodinamic, produce modificări patologice mai întîi pe piele şi în special în locurile unde lumina atinge direct. Aceste modificări au multă analogie cu eritemul din pelagră. Aci, ca şi în pelagră, slăbiciunea animalului şi paralizia sînt fenomene aproape constante, şi aproape toate animalele mor.

Acest fenomen a fost denumit fagopirism, care se produce atunci cînd animalele au fost injectate cu anumite substanţe colorante, prezentînd în acelaşi timp fenomenul de dicroism. Autorul crede că din moment ce porumbul conţine substanţe galbene dicroide şi că porumbul avariat conţine un colorant roşu închis (Lombroso), nu este posibil ca fotodinamia să nu joace un rol în pelagră.

Dar, Finsen şi Tappeiner au presupus că acest fenomen poate să provină foarte bine din substanţele fluorescente conţinute de sarasin ce devin active la razele solare.

Experienţele lui Fischer au arătat că este vorba de o acţiune fotodinamică produsă de un colorant asemănător clorofilei şi solubil în alcool. Sarasinul după extragere în alcool îşi pierde proprietatea de a provoca boala la animalele albe, în timp ce extractul fluorescent alcoolic şi reziduul său produc la şoarecii albi boala şi moartea prin paralizie. Hausman a găsit de altfel o astfel de sensibilizare şi după alimentarea cailor albi cu trifoi.

În aceeaşi ordine de idei este tendinţa lui Aschoff, care de mult timp a emis părerea că porumbul stricat conţine o otravă care intrînd în organismul uman face pielea sensibilă la razele solare, aşa cum eozina face plăcile fotografice ortocromatice.

Tot Hausman invocă pentru o întreagă serie de boli de piele, printre care pelada, existenţa anumitor sensibilizatori care produc substanţe toxice sub influenţa razelor solare directe.

V. Babeş, constatînd la pelagroşi un pigment galben particular în stratul bazal al pielii precum şi în sistemul nervos, provenit din alimentaţia cu porumb, presupune că această substanţă poate servi bine ca filtru razelor active şi produce substanţe toxice.

Experienţele făcute de Raubitschek, independent de Lode şi Horbaczewsky, au arătat într-adevăr că după alimentaţia exclusivă a şoarecilor albi cu porumb bun sau stricat, aceşti şoareci expuşi razelor solare fac nu numai o erupţie cutanată ci şi o boală gravă, generală, mortală. Tot o substanţă uleioasă galbenă, fotodinamică, a porumbului, solubilă în alcool, amestecată pîinii, provoacă şoarecilor aceeaşi boală, slăbire, stupoare, iritabilitate, pareza extremităţilor posterioare, hiperemia botului, a urechilor, precum şi crampe. E suficient de a îndepărta animalele de razele solare şi de a le pune la adăpost pentru ca ele să se vindece.

Lode lucrează cu cobai albi, care după ce au fost hrăniţi cu porumb galben şi au fost supuşi razelor solare, prezintă o cădere pronunţată a părului. Porumbul alb din contră, nu produce această sensibilizare.

Horbaczewsky constată de asemeni la şoarecii şi şobolanii albi, ţinuţi în locuri luminoase şi hrăniţi cu mămăligă, erupţii eritematoase mai ales la cap, conjunctivită, o mumificare a urechilor şi a extremităţii cozii, în sfîrşit simptome nervoase, convulsii, o exagerare a reflexelor, paralizii, precum şi o gastroenterită hemoragică.

Animalele se vindecă adesea dacă sînt hrănite cu mămăligă din care s-a extras în prealabil substanţa fotodinamică.

Totuşi acest autor s-a convins că porumbul după extracţie prin alcool şi eter, nemaiconţinînd colorant nici zeină, păstrează încă substanţe sensibilizante.

a) Teoria fotodinamică a lui Raubitschek¹)

După ce trece în revistă principalele ipoteze relative la etiologia pelagrei, autorul constată că nici una nu a fost susţinută prin probe indubitabile, şi dă rezultatul propriilor sale cercetări făcute în scopul de a controla diferitele afirmaţii ale pelagrologilor cei mai cunoscuţi.

---

¹) În afară de Raubitschek şi în acelaşi timp cu el, o teorie asemănătoare a fost enunţată de către Hausman, Lode şi Horbaczewsky (N.A.).

El arată că toate cercetările sale i-au dat un rezultat negativ și ajunge astfel, la următoarele concluzii:

1) Nu există nici un argument sau probă de netăgăduit pentru a susține etiologia parazitară a pelagrei. El afirmă că nu există probe care să stabilească un raport cauzal între hrana cu porumb avariat și pelagră, că asemenea ipoteze nu sînt decît speculațiuni.

2) Nici o experiență făcută în sensul de a vedea dacă serul pelagroșilor conține anticorpi specifici pentru toxinele porumbului fie el bun sau rău, n-a dat rezultate confirmative.

Dar acest autor uită să menționeze că nu există nici un argument, pentru a putea exclude etiologia parazitară și nu cunoaște experiențele lui Babeș, Manicatide, Antonini etc., care au arătat că serul vechilor pelagroși conține un anticorp în contra anumitor toxine, ale porumbului stricat.

Autorul recunoaște însă că rezultatele negative pe care le-a obținut nu-l autoriză să tragă concluzii definitive.

Raubitschek, pentru a-și da bine seama în ce măsură fotodinamia ar putea fi invocată în favoarea unei explicații cauzale la pelagrei, a recurs la experiențe, folosindu-se în acest scop de șoareci albi și negri pe care-i hrănea cu pîine albă pe unii, pe alții cu mămăligă preparată proaspăt cu ser fiziologic, iar pe alții cu orez în ser fiziologic.

Experiențele au fost făcute în același timp pe 180 de șoareci, 90 albi, 90 negri, 30 pentru fiecare alimentație.

După 6—8 săptămîni, șoarecii albi care au fost expuși luminii au murit cu toții prezentînd din a 4-a săptămînă, slăbiciune și paralizii mai ales ale membrelor posterioare; șoarecii negri ținuți la soare și hrăniți ca și cei albi, tot așa ca și șoarecii albi ținuți la întuneric, au rămas sănătoși și s-au îngrășat puțin.

Într-o altă serie de experiențe (făcute pe același număr de animale), chemate să decidă dacă porumbul stricat are putere de a modifica oarecum rezultatul primelor experiențe, autorul a constatat că toți șoarecii albi ținuți la lumină au slăbit, s-au îmbolnăvit din primele luni de experiență și au murit, în timp ce șoarecii ținuți la întuneric, cu toate că au fost hrăniți cu mămăligă proaspătă făcută din porumb foarte stricat, au supraviețuit.

Într-o a 3-a serie de experiențe, animalele au fost hrănite cu alimente combinate și au fost ținute cînd la soare cînd la umbră. Pare să rezulte că o schimbare de hrană ar avea drept consecință directă faptul că animalele ţinute la lumină rezistă mai mult şi mor mai tîrziu.

Autorul conchide din aceste experienţe că o hrană cu porumb de orice calitate devine nocivă atunci cînd animalele de culoare albă sînt expuse luminii solare.

O altă serie de experienţe pe un număr tot atît de mare de animale (180) se referă la nutriţia cu porumb în prealabil degresat în în alcool de 96° în baloane, cu ajutorul tuburilor de condensare, deci la baie marie.

În acest scop animalele (albe şi negre) au fost hrănite cu un porumb sănătos şi cu porumb stricat în prealabil degresat; unele (cele albe) ţinute la lumină şi celelalte (negre) ţinute în întuneric. Rezultatul a fost că numai animalele albe ţinute la lumină şi hrănite cu porumb nedegresat au murit după 8 săptămîni, în timp ce celelalte au supravieţuit.

Autorul conchide deci că porumbul degresat în alcool şi decolorat nu este nociv, chiar la lumină.

Autorul dă o mare importanţă ultimei serii de experienţe, cu grăsimile extrase din porumb. Dispoziţia experimentaţiei a fost aceeaşi şi rezultatul a fost că şoarecii albi ţinuţi la lumină şi hrăniţi cu grăsimi de porumb sănătos şi stricat (grăsimea a fost imbibată în miez de pîine) au murit, prezentînd toate aceleaşi fenomene ca şi în experienţele precedente (slăbiciune, paralizia membrelor posterioare, hiperemia botului, căderea părului de pe frunte şi de pe spate, şi moartea la 8 săptămîni cel mai tîrziu de la începutul experienţelor), în timp ce animalele negre, fără excepţie, ţinute la întuneric, cu toate că uşor slăbite, au supravieţuit.

Autorul nu ezită un moment să pretindă că la baza acestor rezultate există un raport de cauză la efect, între acţiunea fotodinamică şi pelagră, şi să considere aceasta din urmă, ca o manifestaţie analogă fagopirismului.

Este uşor, spune autorul, de a vindeca un animal care s-a îmbolnăvit prin fotodinamie punîndu-l de la lumină la întuneric. Autorul promite de a continua experienţele în această direcţie.

În numeroasele noastre experienţe, cu extracte obţinute prin diferite metode din porumb sănătos sau stricat în mod natural sau artificial, provenind din diferite regiuni, unde pelagra este endemică sau din cele unde ea este necunoscută, am întrebuinţat de asemeni cîteodată şoareci albi, cărora li s-au injectat aceste extracte pentru a cunoaşte efectul lor toxic. Experienţele au fost făcute de preferinţă în primăvară sau la apropierea iernii, dar nu am obținut decît foarte rare efecte toxice evidente și indubitabile.

Astăzi, după ce am luat cunoștință de lucrările lui Raubitschek și consultînd registrele noastre de laborator, am constatat faptul interesant, că în experiențele ce au fost făcute în primăvară, cînd șoarecii albi erau ținuți într-un laborator foarte expus soarelui (în borcane obișnuite), fenomenele observate au fost identice cu cele descrise de autor, în timp ce experiențele pe iepuri ținuți într-un subsol puțin luminos, au dat aproape totdeauna rezultate contrarii acelor obținute cu șoarecii albi ținuți la lumină.

Aceste experiențe ne-au tulburat mult, neputînd să ne dăm seama de cauza care determină aceste fenomene contradictorii; astăzi, faptele constatate acum 10 ani, datorită ipotezei fotodinamice ale lui Raubitschek, au o explicație plauzibilă. În acest fel experiențele noastre de acum 10 ani confirmă experiențele autorului asupra ipotezei fotodinamice, mai ales experiențele privitoare la hrana porumbului avariat au confirmat anumite rezultate descrise de Raubitschek.

În orice caz nu vom întîrzia să reluăm experiențele noastre în astfel de condiții, încît ele să poată servi de control, bineînțeles nu pe șoareci, care după convingerea noastră sînt animale prea puțin rezistente la efectul razelor solare, ci pe animale care prin obiceiul lor, sînt obișnuite cu lumina directă solară.

Hausman se pronunță defavorabil asupra ipotezei fotodinamice, demonstrînd că rezultatele cercetărilor și experiențelor făcute pe animale de laborator sînt contrarii rezultatelor experiențelor făcute pe cazurile care se prezintă în natură la animalele ce se hrănesc cu porumb. Astfel, de exemplu, nu s-au putut constata fenomene pelagroase la bovidee, cai, porci, gîște albe etc., cu toate că aceste animale nu se găsesc la adăpostul razelor solare.

Un fapt surprinzător este că porcii, care fac dovadă de o mare sensibilitate atunci cînd sînt hrăniți cu sarasin, nu prezintă această sensibilitate, cînd sînt hrăniți cu porumb.

Afirmația autorului, că bolile contractate sub influența luminii, datorită unei sensibilități optice, sînt întovărășite de o mîncărime și de o necroză a pielei — fapt ce se observă la animalele hrănite și ținute la lumina de laborator — merită a fi relevată. Acest fapt nu a putut fi constatat în pelagră și epoca în care pelagra atinge punctul său culminant nu coincide de loc cu maximul de intensitate al leziunilor cutanate, ci o precede.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Autorul recomandă a se face serioase şi sistematice experienţe în această direcţie, ţinînd pelagroşii în întuneric sau expunîndu-i la lumină roşie.

Hirschfelder a căutat existenţa unei substanţe fluorescente în serul pelagroşilor (în 5 cazuri).

Rezultatul cercetărilor sale era că şi personele a căror sănătate este perfectă conţin materii fluorescente în ser şi nu poate fi nici o diferenţă între serul normal şi cel pelagros, nici în ceea ce priveşte culoarea şi nici fluorescenţa.

O obiecţiune mai gravă care s-ar putea aduce ipotezei fotodinamice, este că sensibilitatea pentru razele soarelui şi mai ales eritemul, nu sînt cauza pelagrei, ci numai una din manifestările sale.

Într-adevăr, unul din noi (V. Babeş) a constatat că în majoritatea cazurilor eritemul nu este prima manifestare a bolii, dar că acest simptom este precedat de o serie de fenomene pe care el le-a grupat sub numele de perioadă preeritematoasă şi le-a pus în capul manifestaţiunilor pelagroase. Aceste simptome apar în timpul iernii, cînd bolnavul nu este expus razelor active solare.

V. Babeş şi Sormani-fiul se deosebesc de Raubitscehk prin aceea, că ei arată o diferenţă pronunţată între animalele hrănite cu mălai sănătos şi cele hrănite cu mălai stricat. Primele au rezistat mai mult timp la razele solare decît ultimele.

b) Teoria fotobiologică a lui Otto Umnus

Autorul a întreprins o mare serie de experienţe în sensul ipotezei fotodinamice a lui Raubitschek, Horbaczewski, Lode şi Hausman, cu diferenţa că el hrănea şoarecii albi cu făină de porumb galben din cea mai bună calitate şi cu făină de porumb alb de calitate superioară, avînd ca termen de comparaţie, o altă serie de şoareci, hrăniţi cu făină de porumb stricat, dintr-o regiune pelagroasă (în apropiere de Milano) şi considerată de către autor ca notoriu pelagrogenă.

Din cele 20 de serii de experienţe, autorul ajunge la următoarele rezultate: şoarecii hrăniţi cu mămăligă de porumb galben, sănătos şi expuşi luminii, se îmbolnăvesc fără excepţie, în timp ce acei ţinuţi la întuneric, adică în condiţiile lor normale, supravieţuiesc fără nici un prejudiciu.

Şoarecii care au început a contracta boala fiind ţinuţi la lumină, îşi recapătă sănătatea, dacă continuă a fi hrăniţi la întuneric (confir-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

marea experiențelor lui Raubitschek). Șoarecii hrăniți cu mămăligă de făină de porumb alb și ținuți la lumină mor cu aceleași simptome cu excepția eritemului, și în același interval de timp ca și șoarecii hrăniți cu mămăligă de făină galbenă.

Din aceste rezultate, Umnus conchide că nu pigmentul galben și fluorescent produce boala, ci o toxină.

Pigmentul fluorescent nu produce decît manifestări dermice (eritem) căci șoarecii hrăniți cu porumb alb nu prezintă asemenea fenomene dermice.

Umnus admite că pelagra este o boală de intoxicație sensibilizantă, în care un pigment fluorescent joacă un rol oarecare, dar nu un rol principal, pentru că aceleași imagini clinice și anatomo-patologice se produc fără manifestările dermice.

Umnus mai recunoaște că simptomele clinice și anatomo-patologice nu sînt identice cu cele observate la șoarecii morți în urma alimentației cu porumb.

Nici noi n-am constatat identitate între cele două boli, în urma experiențelor cu diferite extracte obținute din porumb uscat și injectate iepurilor și altor animale. Totuși nu putem nega că există analogii între aceste manifestațiuni patologice.

Autorul explică această diferență (cum am făcut-o și noi în capitolul precedent), prin scurta durată a bolii la șoareci, care nu permite dezvoltarea pînă la cea mai mare complexitate de fenomene patologice care se observă în pelagră, această boală cu o durată atît de lungă.

Autorul crede deci într-o identitate între pelagra omului și boala porumbului la animale.

Ipoteza intoxicației exogene după Umnus, nu răspunde prea satisfăcător următoarelor chestiuni :

1) De ce nu toate animalele fac boala porumbului ? Această chestiune nu este justificată, căci noi cunoaștem o serie de boli ale omului, netransmisibile animalelor.

2) De ce șoarecii hrăniți cu porumb la întuneric nu se îmbolnăvesc ? Nu este exact că șoarecii albi rămîn sănătoși, ei se îmbolnăvesc de asemeni, dar nu atît de repede și mult mai puțin grav.

3) De ce pelagra nu se declară pe un timp rece, mai ales iarna ? Există mai multe boli umane care se manifestă mai ales în anotimpul cald, de altfel am arătat că adesea pelagra începe în iarnă. Aceste întrebări puse de către Umnus nu sînt deci justificate.

Umnus crede să găsească o analogie între experienţele făcute pe animale albe şi pe cele închise la culoare şi între faptul că numai caii negri nu contractă melanoza, boală ce omoară numai caii albi.

În acest fapt interesant, nu este decît aparenţa unei analogii. Noi nu vedem nici o asemănare.

Experienţele lui von Tappeiner au arătat indubitabil că anumiţi coloranţi care prezintă fenomenul de dicroism (pigmenţi dicroici sau fluorescenţi) sînt nocivi organismului animal la lumină dar nu la umbră.

Autorul numeşte acest fenomen (pentru a evita confuziile), sensibilizare fotobiologică, care diferă esenţial de sensibilitatea fotografică.

Prin introducerea unei concepţii fotobiologice în fenomenele fotodinamice, Umnus crede să fi găsit o explicaţie plauzibilă a fenomenelor observate la şoarecii hrăniţi cu porumb alb, care se îmbolnăvesc de asemeni, dar fără a prezenta fenomene dermice.

Cum numai şoarecii albi şi gri ţinuţi sub influenţa directă a razelor solare contractă boala cu porumb incolor, este clar că a pus în lumină existenţa unei substanţe sensibilizatoare incolore. Această substanţă este nocivă organismului şoarecilor, chiar la întuneric, dar într-un grad incomparabil mai slab decît cu concursul razelor solare, care măresc acest efect.

Astfel, autorul crede să fi găsit o soluţie tuturor lipsurilor prezentate de către ipoteza zeitoxică exogenă; în realitate, el creează o nouă dificultate în admiterea tezei sale, presupunînd existenţa pelagrei fără eritem. Acest fapt îi este defavorabil, pentru că în imaginea clinică a pelagrei, eritemul este pentru a spune aşa, singurul fenomen de care s-au servit toate şcolile în studiul pelagrei, ca de un criteriu aproape de nestrămutat în diagnosticul acestei boli atît de complexe.

Autorul invocă în favoarea acestei noi ipoteze a etiologiei pelagrei, alături de propriile sale experienţe pe porumbul alb, acelea ale lui Hausman, care hrănind şoarecii cu pigment pur de porumb a obţinut numai după un lung interval de timp fenomenele maladiei porumbului. Hausman era pe punctul de a părăsi experienţele sale, cînd a constatat că fenomenele dermice se manifestă după cîteva fricţiuni sau după injecţii subcutanate; aceste fenomene nu s-ar fi prezentat dacă colorantul ar fi fost eliberat de toxină.

Contra ipotezei existenţei unei toxine sensibilizatoare s-ar putea invoca faptul că porumbul prealabil decolorat nu mai este toxic şi nu mai provoacă boala porumbului.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Acestui argument, Umnus îi răspunde textual: „Extragerea pigmentului este totdeauna făcută prin alcool care este impropriu căci el extrage nu numai colorantul ci și grăsimea și toxinele". Dar autorul nu dă nici o probă experimentală în ceea ce privește această diferență.

Aproape cu un an înainte, V. Babeș a adus probe experimentale acestei afirmații, arătînd (cum vom vedea în capitolul următor) că porumbul degresat cu eter de petrol rămîne toxic, fiindcă eterul de petrol nu dizolvă toxinele, în timp ce porumbul degresat în alcool devine inofensiv.

Rezultă din aceste experiențe că grăsimea porumbului nu este toxică prin ea însăși, oricît de alterat ar fi porumbul recoltat din regiunile cele mai bîntuite de pelagră.

Este deci indiscutabil că alcoolul extrage din porumb nu numai grăsimea, ci și colorantul și grăsimile, considerate de către Umnus ca fiind de rigoare în porumbul stricat.

Noi nu am reușit să izolăm această substanță toxică sub forma unui agent chimic bine definit. Lombroso și alți pelagrologi, nu au avut mai mult succes.

Umnus, care pe bună dreptate a bănuit că alcoolul extrage de asemeni și substanța toxică specifică, ar fi trebuit să cerceteze și să extragă această substanță din porumbul alb, folosind alcoolul, după o prealabilă degresare cu eter de alcool.

Rezultatele negative obținute prin hrănirea șoarecilor la întuneric nu constituie o probă că porumbul nu produce efecte toxice în întuneric, ci numai că acest efect este slab și se produce foarte tîrziu. Autorul crede că continuînd mult timp hrana cu porumb pentru șoarecii albi ținuți în întuneric, ei ar prezenta fenomene patologice, ca și cum ar fi fost hrăniți și ținuți sub influența luminii. Totuși efectul toxic este incomparabil mărit de către razele solare.

Iarna, cînd razele solare își pierd intensitatea, sau cînd lipsesc complet în întuneric, iritația vitală a organelor nu este mărită așa ca sub acțiunea directă și energică a soarelui; efectul toxinei este slăbit, organele devin mai liniștite și prin urmare mai rezistente.

După Umnus, toxina care produce simptomele bolii cu excepția eritemului datorită pigmentului dicroic, joacă totuși un rol în producerea bolii.

Umnus se întreabă dacă eritemul aparține imaginii clinice a bolii porumbului la animale, dat fiind că el consideră colorantul ca un adjuvant al toxinei.

În urma experienţelor sale, el ajunge la următoarele concluzii:

1) Boala porumbului la animale şi pelagra la om par a fi boli identice.

2) Amîndouă sînt produse de aceeaşi cauză, adică de o toxină solubilă în alcool şi un colorant dicroic (fluorescent).

3) Pelagra şi fagopirismul sînt boli de intoxicaţie sensibilizatoare.

Dacă boala porumbului şi pelagra ar fi identice, ceea ce după părerea noastră este departe de a fi demonstrat, eritemul considerat pînă în prezent ca fiind strîns legat de imaginea clinică a pelagrei, ar pierde importanţa sa, pelagra devenind posibilă astfel fără eritem.

O anchetă în regiunile unde porumbul alb se cultivă pe o mare întindere ar fi de dorit, pentru a vedea dacă nu se întîlnesc cazuri de manifestaţiuni nervoase sau de diaree pelagroasă şi dacă în general celelalte simptome, în afara eritemului, corespund celor din pelagră. Pînă în prezent anchetele noastre nu au găsit astfel de cazuri.

Numai atunci vom putea susţine că eritemul nu este ceva esenţial în tabloul clinic al pelagrei, fapt ce nu poate să zdruncine constatarea lui V. Babeş că eritemul nu este nici cauza şi nici prima manifestare a bolii, precum se poate admite că boala porumbului, provocată şoarecilor şi pelagra, ar putea avea anumite fenomene patologice comune, adică ar fi boli analoge.

De altfel Umnus însuşi recunoaşte că sînt diferenţe esenţiale între imaginile clinice ale acestor 2 boli.

Se poate bineînţeles invoca pentru aceste diferenţe că prima este o intoxicaţie acută şi că a doua este o stare cronică.

De altfel toţi cei care s-au ocupat de studiul fotodinamic, discutînd natura procesului patologic datorit unei substanţe colorante, au vorbit de eritemul pelagros, dar de loc de pelagră şi de tulburările sale intestinale, atît de alarmante, sau de simptomele nervoase etc., fenomene ce nu au nimic de a face cu fotodinamia.

O acţiune fotodinamică a colorantului dicroic al porumbului nu ar putea avea loc decît pe părţile descoperite ale corpului şi acolo unde colorantul se găseşte într-adevăr depus în contact direct cu celulele ţesutului.

V. Babeş a descris un bogat depozit de pigment galben cu caractere de lipoide în pielea alterată mai ales în stratul bazal al epidermei pelagroşilor.

Umnus, ca toţi partizanii ipotezei fotodinamice, a lăsat de o parte această chestiune, pe care noi o vom ataca în capitolul de histologie patologică a pielii pelagroşilor.

5. IPOTEZE MICROBIENE

Cu toate că pelagra nu se prezintă ca o boală infecţioasă, s-a remarcat încă de la începutul studierii ei că anumite manifestări indică că nu este vorba numai de o denutriţie, de o foame cronică nici de o inaniţie produsă numai prin insuficienţa alimentară a porumbului, ci că boala prezintă anumite caractere analoge endemiilor sau epidemiilor. Într-adevăr, boala este endemică, periodică, sezonieră, mai ales în manifestările ei inflamatorii ale pielii şi ale tubului digestiv. Numai după ce s-a pretins că porumbul necopt şi stricat este cel ce provoacă boala, s-au cercetat în acest porumb stricat şi în organismul pelagroşilor microbii specifici. Am văzut că Ballardini în 1844 afirma să fi găsit pe porumb, mai ales pe porumbul stricat, o ciupercă, *Verdaram,* care ar provoca boala. Această idee a fost susţinută de Roussel şi Lombroso.

De la începutul cercetărilor bacteriologice s-a căutat în porumb şi în produsele sale, precum şi la pelagroşi, microbi; Najochi în 1881 găseşte nu numai în boabele de porumb dar şi în sîngele şi organele pelagroşilor un bacil pe care îl denumeşte *Bacterium maidis.* Neusser, puţin timp după aceea, studiind pelagra în Tirol şi în Romînia, presupune că acest microb produce pe porumb o substanţă din grupul glucozidelor, care prin descompunere în intestin, determină formaţia toxinelor pelagrogene (autointoxicaţie).

Este adevărat că Boreggi găseşte microbul în sîngele pelagroşilor, dar numai atunci cînd există ulceraţiuni intestinale de orice natură, în timp ce Cuboni nu-l găseşte niciodată în sînge ci numai în boabele de porumb şi în dejecţiunile diareice ale pelagroşilor, ceea ce-l face să socotească pelagra ca o micoză intestinală.

În sfîrşit, cercetările lui Paltauf şi Heider care în 1888 recunoşteau în acest microb bacilul comun al cartofului şi pe care l-au găsit o singură dată în dejecţiunile pelagroşilor, au putut înlătura definitiv acest microb din etiologia bolii.

Nici sporii de *Aspergilllus fumigatus,* descrişi de către Cèni, nici microbii lui Vassale, care găseşte un bacil particular în glandele lui Lieberkühn, nici cei ai lui Wolf, care găseşte în sîngele pelagroşilor un mare bacil, nu au fost găsite de noi.

Vom reveni asupra cercetărilor personale în capitole speciale.

Ipoteza lui Tizzoni

Tizzoni publică în 1907 o lungă serie de comunicări asupra unui microb izolat de către el din porumb şi din organele pelagroşilor, pe care-l socoteşte ca microbul bolii şi îl numeşte „streptobacilul polimorf al pelagrei".

Tizzoni găseşte la pelagroşi şi în cadavre, în formele acute în sînge, în dejecţii şi în porumbul avariat un microb care se prezintă ca un streptococ, ca un bacil, ca un stafilococ, sau chiar ca o ciupercă superioară. Ar fi un microb cînd gram-pozitiv, cînd gram-negativ. Eu am văzut microbii arătaţi de Tizzoni, care în culturi şi la microscop se prezintă ca streptococi, destul de lungi şi mari, cum se găsesc într-o serie de boli ca microbi secundari. I-am găsit adesea în flegmoanele pelagroşilor şi chiar plecînd de la aceste regiuni, adesea în organele pelagroşilor, formînd mici embolii, sau în mici noduli embrionari vasculari sau perivasculari, în creier, în pulmon, în ficat, în capsula suprarenală etc.

Nu am găsit streptococi în sîngele pelagroşilor.

Descripţia polimorfiei microbului, ne autorizează să presupunem că este vorba de culturi impure. Cu aceste culturi Tizzoni şi elevii săi afirmă că au obţinut toate probele de specificitate pentru pelagră.

Veroni ar fi produs cu aceste culturi cobailor şi maimuţelor, toate leziunile pelagroase.

Perucci cultivă microbul pe bulion cu precipitat de ser pelagros. După cîteva zile, se dezvoltă formaţiuni rotunde în diplococ, în grup, sau în lanţuri. Microbii sînt mobili, ei rezistă la 80°, sînt hemolitici; sub formă de streptococ, ei sînt gram-negativi; sub formă de stafilococ, gram-pozitivi. Pentru a dezvolta bine cultura, trebuie ca ea să conţină sînge de iepure şi să nu conţină ser uman. Aceste cercetări păcătuiesc prin baza lor, căci dacă nici noi, nici G. F. Dicke, nici Cezar Bianchi, nici Agazzi, nici Raubitschek n-am putut găsi în sute de cazuri un astfel de microb, nici în sînge, nici în organele pelagroşilor, nici în alte părţi, înseamnă că un astfel de microb nu există.

Tizzoni şi colaboratorii săi afirmă nu numai a fi găsit microbul pelagrei, dar ei pretind să fi transmis boala maimuţei prin aceste culturi; ei găsesc precipitate specifice în sîngele pelagroşilor şi prepară chiar un vaccin care conferă imunitatea contra pelagrei.

După Tizzoni, se ajunge mai sigur la imunizarea animalelor prin culturi atenuate la o temperatură ridicată. Un mare grad de imu-

BCU Bucuresti CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

nitate se obţine cu culturi atenuate timp de 1/2 oră la 100° C sau timp de o oră la 90° C.

În primul caz, animalul obţine o rezistenţă maximă şi în acest caz el rezistă injecţiilor intraperitoniale de culturi virulente timp de 54 de zile. Examenul bacteriologic este negativ.

Este o identitate absolută între culturile obţinute direct de pe porumb şi cele obţinute de la om, ceea ce dă posibilitatea de a obţine o perfectă imunitate întrebuinţînd pe primele.

Tizzoni recunoaşte el însuşi că aceste fapte sînt totuşi absolut insuficiente pentru a rezolva o problemă de o aşa mare importanţă, dar el crede totuşi că este calea care ar trebui să fie urmată pentru a ajunge la soluţionarea problemei.

Aceste lucrări sînt un bun exemplu pentru autosugestia anumitor autori, care dominaţi de ideile lor preconcepute, dispreţuiesc realitatea şi nu văd în experienţele lor că ceea ce corespunde ipotezelor şi rezultatele lor nu este nimic altceva decît confirmarea ideii lor preconcepute.

Tizzoni a avut de altfel o scuză pentru intransigenţa de a voi să probeze rolul etiologic al streptococului său, care de altfel se găseşte — cu toate că rar — în leziunile interne pelagroase. Mai ales eritemele şi bulele precum şi flictenele, ca şi eritemul şi infiltraţia adesea purulentă care se produce în pielea descoperită a pelagroşilor, conţin adesea microbi secundari, streptococi, stafilococi, difteridee sau bacili saprogeni. Dar cultivîndu-i şi experimentîndu-i pe animale sau pe om, nu am putut niciodată nici produce pelagra, nici găsi un raport de specificitate cu pelagra. Mai ales în enteritele şi diareele pelagroşilor se găsesc adesea streptococi, dar tot fără caracter de specificitate ; este vorba mai degrabă de streptococi lungi şi piogeni. Vom reveni asupra microbilor din intestinul pelagroşilor.

V. Babeş a constatat şi reprodus în planşe în 1901 în 2 cazuri de paralizie, în substanţa corticală a creierului cu alte semne de iritaţie, vase prezentînd o proliferare endotelială pronunţată, formînd mici nuclei în peretele vascular şi în interiorul vaselor ; în mijlocul acestor noduli, streptococi de ajuns de lungi, cu caractere de streptococ piogen. În aceste cazuri, microbul nu a determinat nici polinucleoză, nici necroză ; este vorba desigur de un streptococ cu acţiune mai lentă şi locală care a putut pătrunde prin piele sau prin intestinele lezate, ce conţin streptococi. Streptococii găsiţi de către noi nu prezintă nici un caracter descris de Tizzoni.

6. IPOTEZE PARAZITARE

Aproape fiecare nouă descoperire în domeniul etiologiei bolilor infecţioase, epidemice sau endemice a fost aplicată pelagrei.

Astfel, după ce s-a recunoscut rolul protozoarelor în etiologia atîtor epidemii, după ce V. Babeş a găsit în 1907 că atoxilul care posedă o acţiune terapeutică de netăgăduit în tripanosomiaze şi în alte boli parazitare, posedă de asemenea o acţiune analogă în pelagră, el a căutat în pelagră astfel de microorganisme. Întîi fără succes, dar în 1900 examinînd pielea pelagroşilor şi mai ales erupţiile recente epiteliale şi dermice, el a găsit în frotiul şi în secţiunile de piele, formaţiuni asemănătoare celor mai mici corpusculi Negri (din turbare), adesea în interiorul celulelor epiteliale, dar de obicei extracelular.

Este vorba de corpusculi rotunzi de 2—6 microni, coloraţi în roşu cu Giemsa şi avînd în centrul lor unul sau două formaţiuni vacuolare rotunde sau ovalare, conţinînd fiecare un grăunte albastru. Departe de a putea să tragă concluzii şi constatări, care au fost arătate în culegerea de lucrări a institutului nostru asupra pelagrei, publicate de către Academia Romînă datorită lui Babeş şi Buşilă, autorul se ţine azi în rezervă. Totuşi el a găsit în forma nervoasă şi paralitică a bolii, în rădăcinile posterioare şi adesea în ganglionii spinali, formaţiuni mai mari rotunde sau ovalare de un diametru de mai mulţi microni, colorate în violet cu Giemsa şi care conţin formaţiuni fuziforme sau caliciforme. Este probabil vorba de paraziţi a căror localizare lasă să se bănuiască că ar putea să fie un raport oarecare între aceşti corpusculi şi pelagră. Totuşi, el s-a pronunţat cu cea mai mare rezervă asupra interpretării acestor fapte.

Alţii, ca Taylor, fără a avea probe în sprijinul lor sau Perroncito, care crede să fi găsit un protozoar în descuamaţiile pelagroşilor, sau Ravici, care presupune că este un tripanosom transmis de către păsări care determină boala, sau comisia engleză de pelagră, care descrie corpusculi curioşi în lichidul cerebrospinal al pelagroşilor, toţi aceştia nu ezită să declare că formaţiunile descrise de ei sînt paraziţi ai pelagrei. Vom reveni asupra teoriei lui Sambon, care bazîndu-se pe rezultatele obţinute de mine cu atoxilul contra pelagrei şi pe mononucleoza sîngelui pelagroşilor, afirmă că pelagra ar fi o sporozooză al cărui parazit ar fi transmis de o *simulia*.

O altă formaţie, pe care Babeş a găsit-o în rădăcinile posterioare şi în ganglionii spinali ai pelagroşilor, va fi descrisă la capitolul de histologie a pelagrei.

Roberts afirmă fără probe că un ţînţar ar transmite pelagra la fel şi Sieber şi Garrison şi în fine Cazacu afirmă că boala fiind sezonieră, trebuie să fie transmisă de către insecte, fără a preciza nici specia insectei şi nici cea a parazitului.

Cazacu, bazat pe o statistică pe care a făcut-o, susţine că maximum de cazuri de pelagră nu se produc în lunile de primăvară, cum se crede de obicei, ci totdeauna în lunile calde, cu maximum de vegetaţie şi în special în luna mai. Atunci cînd vegetaţia întîrziată ajunge la maximum în luna iunie, pelagra întîrzie de asemeni şi-şi atinge maximul în această din urmă lună (1912).

Or, spune autorul, teoria zeistă sau toximaidică, fotodinamică sau fotobiologică, nu explică deloc această concordanţă perfectă a maximului de pelagră cu maximul de vegetaţie.

Acest fenomen confirmă mai degrabă părerea că pelagra nu este o otrăvire prin porumb bun sau rău ci că provine din alte cauze necunoscute; el indică ca un adevărat factor o vieţuitoare, a cărei evoluţie este în strînsă legătură cu acest anotimp.

Această analogie în ceea ce priveşte legătura cu sezonul şi cu interpretarea cauzei sale, ne face să credem într-o analogie reală între factorii provocatori ai malariei şi ai pelagrei, dar trebuie să căutăm această vieţuitoare.... cu sau fără simulia. Această teorie este lipsită totuşi de bază, căci numărul maxim de pelagroşi în timpul verii se explică uşor prin acumularea bolnavilor în această epocă şi în orice caz această simplă constatare, care desigur nu este regulă, nu îngăduie deloc concluzii asupra etiologiei bolii. De altfel, autorul nu a văzut vieţuitoarea pe care o bănuieşte.

a) Ipoteza lui Sambon

Sambon a emis o altă ipoteză relativ la geneza pelagrei, incitat de cîteva contradicţii între anumiţi factori şi observaţii recente, dar mai ales nemulţumit de lipsa de probe experimentale indubitabile, care ar putea să susţină ipoteza zeitoxică.

La sfîrşitul anului 1905, Sambon, într-o comunicare făcută înaintea medicilor asociaţi la Lancaster, a susţinut că pelagra este o boală parazitară. Autorul a călătorit în toate ţările în care există pelagră, ca să verifice ipoteza sa.

După această ipoteză, parazitul necunoscut ar fi transmis persoanelor sănătoase prin intermediul unei muşte din familia simulidelor.

Această muscă s-ar hrăni cu sînge; se infectează întîi ea şi prin înţepătura pe care o face unui individ sănătos, îmbolnăveşte pe acesta din urmă.

Sambon se sprijină de asemeni pe constatarea lui V. Babeş asupra acţiunii atoxilului în pelagră, pentru a presupune un parazit protozoar, căci tocmai bolile cu protozoare sînt influenţate de atoxil.

Pînă în prezent, Sambon nu a găsit nici un focar de pelagră, fără să găsească şi musca despre care vorbeşte.

Această coincidenţă este tot ceea ce Sambon invocă în sprijinul ipotezei sale. În schimb, el aduce contra ipotezei care este astăzi în curs, următoarele consideraţiuni:

Ipoteza zeitoxică nu mulţumeşte îndeajuns o ipoteză bine fondată, fiindcă ea este în contradicţie cu următoarele fapte: „Nu există nici o probă că pelagra n-ar fi existat în Europa, înaintea introducerii porumbului. Cultura de porumb ocupă o suprafaţă incomparabil mai mare decît suprafaţa regiunilor pelagroase; cu toate că nu există nici o probă în care să se arate că porumbul nu a fost expus stricăciunilor decît în anumite regiuni, este totuşi bine stabilit că sînt ţări, unde porumbul este cultivat pe o mare întindere, fără ca pelagra să fie în stare endemică; există cazuri de pelagră, unde s-a stabilit că nu s-a consumat niciodată porumb.

S-a observat pelagra chiar la copiii de sîn ai căror părinţi nu sînt pelagroşi.

„Şi în afară de aceasta, nu există nici un fapt care să stabilească că porumbul avariat conţine o substanţă toxică, care introdusă în organismul unui animal ar produce această boală. Din contra, noua ipoteză dă o explicaţie naturală tuturor fenomenelor cunoscute în această boală. Ea explică cele două epoci ale bolii, cea de primăvară şi mica epidemie de toamnă, care coincid cu cele două perioade ale evoluţiei muştei. Ea explică de ce eritemul apare de preferinţă pe părţile descoperite ale corpului, fiindcă tocmai aceste părţi sînt cele mai expuse înţepăturilor. Ea explică de asemenea de ce vîrsta cea mai favorabilă pentru contractarea bolii este maturitatea cînd ţăranul lucrează mai mult la cîmp şi este mai mult expus înţepăturilor simuliei, copiii şi bătrînii fiind mai rar atinşi, fiindcă ei nu merg atît de des la cîmp".

Sambon, care a vizitat şi ţara noastră pentru a-şi verifica ipoteza, a arătat unuia din noi (A. Babeş) şi alte fapte în sprijinul ipotezei sale.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Simulia se găseşte foarte adesea în regiunile nepelagroase, ceea ce nu-i de mirare căci nu înţepătura de simulie dă pelagra, ci numai înţepătura de simulie care a muşcat mai înainte un pelagros.

În ceea ce priveşte parazitul ipotetic, Sambon presupune un hematozoar; în consecinţă, porumbul nu poate juca nici un rol, căci aceste hematozoare, nu pot fi întîlnite decît în organismul animal.

O observaţie prin care Sambon încearcă să-şi probeze superioritatea ipotezei sale asupra celei toximaidice, este cea datorită anchetei sale în Italia făcută împreună cu Lavinder, Siler, Nichols, Bleu şi Balp, anchetă făcută la Bergamo; se găsesc aci 2 comune separate de rîul Coldognolo. Nici una din aceste comune nu cultivă porumbul, totuşi locuitorii se hrănesc cu porumb care vine din comuna Nocera-Umbra, situată la aproape 10 km. În una din aceste comune, Probernegia, pelagra este endemică şi foarte răspîndită; în cealaltă, Nava, nu există pelagră. Aprovizionarea acestor 2 comune, se face din aceeaşi recoltă şi prin aceiaşi furnizori. Explicaţia pe care o dă Sambon, este următoarea:

„În comuna în care a bîntuit pelagra şi care este irigată de mici rîuri cu un curs mai rapid, situate la mică distanţă unul de altul, s-a găsit această muscă în mare cantitate şi în acelaşi timp larve depuse pe copacii (carex) care cresc abundent pe marginile apei.

În cealaltă comună indemnă de pelagră, unde lipsesc rîurile şi unde regiunea este muntoasă, simulia nu există.

Cînd un pelagros se instalează într-o comună indemnă de pelagră, boala se limitează la acest caz, căci musca propagatoare lipseşte; cînd locuitorii comunei indemne trec în regiunea pelagroasă, sînt expuşi muşcăturilor muştei infectate de pelagră şi astfel ei pot contracta boala".

Vorbim înadins de acest caz, fiindcă el ilustrează foarte bine, felul lui Sambon de a-şi susţine ipoteza.

Este adevărat că exemplele din natură, ca acele din Bergamo, ar putea să servească la întinderea teoriei parazitare, dacă s-ar fi putut stabili în acelaşi timp că s-a reuşit să se pună în evidenţă prezenţa unui parazit izolat, spre exemplu în sîngele pelagrosului, care ar exista de asemeni şi în corpul muştei. În acest caz, nu ar mai fi nici o îndoială că ipoteza lui Sambon ar fi cea adevărată şi ea ar fi unanim acceptată.

Dar această probă nu a fost adusă pînă în prezent şi din această cauză ipoteza a fost primită de persoanele competente, cu toată rezerva.

Iată cum se exprimă Antonini, asupra acestei ipoteze:

„Noi nu avem idei preconcepute şi nici nu sîntem înclinaţi spre o rezistenţă absurdă, spunem numai că lungul şi obositorul drum parcurs pînă acum în studiul pelagrei nu va putea fi distrus fără probe de o valoare indiscutabilă şi care să poată rezista unui examen critic, făcut cu prudenţă după o matură deliberare".

Tot în acelaşi fel, dar cu mai multă preciziune, se exprimă unul din noi (V. Babeş) asupra acestei probleme, în discursul său la primul congres de patologie în 1911 la Turino:

1) Nu este de ajuns spune el, ca cineva să găsească în regiunile pelagroase o insectă care înţeapă şi care se hrăneşte cu sînge, pentru a avea dreptul să susţină bazat numai pe acest fapt, un raport etiologic între insectă şi pelagră, mai ales cînd această insectă se găseşte peste tot şi în mare abundenţă în regiunile nepelagroase; prezenţa simuliei în regiunile pelagroase nu este deci o probă în raport cu pelagra.

2) Din moment ce pelagra ca boală endemică a ţăranului care se hrăneşte cu porumb, este indiscutabilă şi exclusiv în legătură cu consumaţia porumbului, ar fi trebuit să se găsească un raport oarecare între insecta transmiţătoare de pelagră şi porumb.

3) Ar trebui să se arate că pelagra ca boală endemică (şi nu pseudopelagra) există ca o boală populară în regiunile unde populaţia nu mănîncă porumb.

4) Ar trebui să se demonstreze nu numai că în regiunile unde nu se constată simulia, pelagra nu există, dar că nu există în acea regiune nici o condiţie care ar împiedica declanşarea bolii.

5) Mai mult, ar trebui probe experimentale în care să se arate că pelagra se produce prin intermediarul simuliei.

6) Ar trebui să se stabilească un raport oarecare de specificitate între pelagră şi insectă.

7) Ar trebui să se găsească un parazit şi anume acelaşi în organismul pelagroşilor şi în simulia, pentru a afirma că există un raport etiologic între simulia şi pelagră.

Numai o astfel de insectă sau un astfel de parazit, care ar satisface aceste condiţii, ar putea fi considerat ca jucînd un rol esenţial în etiologia pelagrei.

Faptul că noi am găsit regiuni pelagroase, unde nu exista simulie, face să se dărîme tot edificiul ipotezei lui Sambon.

Condiţiile formulate de V. Babeş, pe care ar trebui să le îndeplinească o ipoteză plauzibilă asupra etiologiei pelagrei, ar trebui să impună o apreciere tot atît de severă și față de alte ipoteze și în special față de ipoteza toxomaidică.

Iată aci vederile lui Sambon:

Ipoteza toxomaidică ar trebui să aibe următoarele condiții:

1) În toate regiunile unde se cultivă porumb ar trebui să fie pelagră (condiție nejustificată, căci nimeni nu pretinde că porumbul singur provoacă boala).

2) Această maladie să nu se producă niciodată la indivizii care nu consumă porumbul ca hrană. (Nimeni nu a arătat încă contrariul pentru adevărata pelagră endemică.)

3) Să fie stabilit prin experiență că porumbul avariat produce pelagră (noi cităm cazuri și statistici nendoielnice în sprijinul acestei afirmații. Pelagra nefiind o boală a animalelor, această cerință nu este justificată).

4) Să se dea probe sigure că în porumbul avariat există o substanță toxică care injectată animalelor să provoace pelagra (această condiție nu este realizabilă, căci pelagra pare a fi o boală proprie omului).

5) Să se arate că în cazurile unde ipoteza se lovește de fapte contradictorii, contradicția să fie numai aparentă (a se vedea capitolele respective).

6) În sfîrșit, ar trebui să se găsească probe experimentale prin care să se probeze că boala cu simptome analoge pelagrei, întîlnită în alte părți unde nu se consumă porumb, nu este pelagră (pseudo-pelagră). (Noi nu cunoaștem cazuri de pseudopelagră cu leziuni și simptome absolut identice ca cele ale pelagrei și cu caracter endemic.)

Este de ajuns să observăm că Sambon nu pare să cunoască punctul nostru de vedere destul de larg expus în această lucrare. De altfel, ipoteza sa nu cîștigă nimic combătînd o alta.

Sambon a emis o ipoteză și este departe de a pretinde să fi găsit o soluție la etiologia pelagrei.

Toate ipotezele noastre sînt emise în absența soluțiilor definitive și ele stau în picioare, atît timp cît, cu ajutorul lor, putem pricepe mai bine tabloul acestor fapte cunoscute.

Dar un singur fapt, care nu intră în cadrul unei ipoteze, este de ajuns pentru a determina părăsirea ei, este de ajuns deci că: 1) în ipoteza lui Sambon nu intră porumbul și nici mizeria, și 2) noi am constatat prezența pelagrei în regiunile fără apă cu un curs rapid și fără simulii; iată cum ar putea fi părăsită ipoteza sa, iată de asemenea anchete care răspund cu prisosință acestor condiții.

Ancheta lui Sambon în Romînia. În 1911 în luna august, Sambon a venit în ţara noastră ca şef al comisiei de pelagră din Londra, întovărăşit de dr. Chalmesse.

Scopul lor era să vadă dacă la noi există această coincidenţă, pe care el a constatat-o în toate ţările vizitate pînă atunci (Portugalia, Italia, Austro-Ungaria etc.), adică coincidenţa între pelagră şi musca *simulis*.

Cu ocazia acestei vizite, unul din noi (A. Babeş) a putut să se informeze foarte complet asupra ipotezei lui Sambon, chiar de la însăşi autor. Primul scop al acestei călătorii a fost judeţul Roman, unde se găseşte una din localităţile cele mai bîntuite şi anume Doljeşti, formată din 2 comune.

Una din aceste comune, Burieneşti, care este situată la aproape 12 km de pelagrozeria din Pănceşti, a fost pînă în 1905 comuna cea mai încercată de pelagră din judeţul Roman. Terenul este foarte accidentat, avînd spre sud un lanţ de coline. Acolo curge rîul Radian, care are pe alocuri un curs rapid.

Simulia nu trăieşte izolată ca ţînţarul, ci în grupuri ca ruda sa, musca columbaci. Ea depune ouăle pe tufele unei varietăţi de *Tufa angustifolia* (carexul) şi în locurile unde este mai adăpost, adică acolo unde din cauza rapidităţii cursului, duşmanii, adică broaştele etc. nu pot ajunge cu uşurinţă. Coconul are forma unui papuc de culoare cafenie. Mulţi din aceşti coconi erau goi, alţii aveau omizi. Omida simuliei este albă, corpul avînd forma unui dovlăcel de 1 cm—1¹/₂ cm. Partea dinainte este mai mică şi are 2 labe aproape de cap. Corpul se subţiază spre mijloc, şi partea posterioară se umflă şi se turteşte.

Frunzele care adăpostesc această larvă par adesea vestejite avînd culoare galbenă-maro. Această distrugere de clorofilă este datorită în parte, fără îndoială, actului vital al acestei insecte.

Pentru a doua anchetă s-a ales judeţul Covurlui. Aci simulia seamănă perfect ca formă larvară, celei din Burieneşti, dar aci nu s-a găsit musca.

A treia anchetă a fost făcută în judeţul Ilfov, în comunele Stoeneşti — Floreşti şi Hereşti. Şi aci au fost confirmate constatările din judeţul Roman şi Covurlui; carexul era acoperit de cuiburi de simulie. Cea mai mare parte din larve erau eşite din coconi.

Rezultatul final al acestor anchete a fost confirmarea faptului că într-adevăr şi la noi, pelagra coincide cu prezenţa simuliei şi că există în aparenţă o relaţie între intensitatea epidemiei şi cuantumul de simulii, dar care poate fi numai întîmplătoare, avînd în vedere numărul restrîns de comune comparate.

Sambon explică micul număr de pelagroşi comparat cu imensul număr de simulii, spunînd că nu este suficient ca musca să fi înţepat un pelagros pentru ca o înţepătură ulterioară să fie fatală unui individ sănătos, căci infecţia nu este decît superficială. Picătura de sînge suptă de la un pelagros serveşte de hrană acestei insecte. Parazitul găseşte în corpul insectei o tonificare probabil şi se înmulţeşte în acelaşi timp. O înţepătură de simulie nu va fi fatală omului decît atunci cînd tot corpul ei va fi invadat de parazitul fortificat.

Această muscă este foarte mică, aproape o treime dintr-o muscă domestică. Ea este foarte expusă pieirii, cei mai de temut duşmani îi sînt animalele mari, care păscînd în apropierea rîurilor, le distrug cuiburile.

Experienţa făcută la Burieneşti de către A. Babeş. Constatările descrise în capitolul precedent, precum şi explicaţiile date de autorul acestei ipoteze, au avut ca efect concepţia unei experienţe care ar putea arunca oarecare lumină în această problemă.

La Burieneşti cu 5 ani în urmă, o mare parte a carex-ului a fost distrus de către vitele ţăranilor care primiseră dreptul de a le lăsa să pască în aceste locuri. Pe de altă parte, dr. Vasiliu a constatat că de 5 ani la Doljeşti pelagra era în descreştere continuă, fapt ce se atribuise ameliorării alimentaţiei din această comună, ameliorare adusă de administraţie pentru populaţia care suferea de această boală.

S-a proiectat extirparea simuliei din această localitate, unde de 20 de ani există o statistică despre pelagră.

După o inspecţie minuţioasă a albiei rîului, s-a stabilit aproximativ întinderea cuiburilor de simulie, constatînd că ele lipseau în părţile rîului unde se găseau acum păşunile şi de unde carex-urile dispăruseră.

Din contra, în regiunile inaccesibile vitelor şi mai ales acolo unde rîul era la adăpostul curenţilor de aer şi ale razelor directe ale soarelui şi unde cursul apei este mai rapid s-au găsit în număr foarte mare, cuiburi de simulie. Aceste regiuni aveau o întindere relativ mică, aproape 1 km din cei 3 şi $^1/_2$ ai lungimii rîului.

La 17—18—19 august s-a smuls cu ajutorul ţăranilor din localitate tot carex-ul din locurile unde se găsiseră urme de simulie. S-au strîns aproape 2 care de carex care erau pline pe foile lor de sute de mii de coconi şi larve de simulie. S-a amestecat acest carex cu trestie uscată şi i s-a dat foc. În acest fel, înlăturarea simuliei s-a făcut aproape complet. Şi în fiecare lună s-a inspectat rîul, întîlnindu-se foarte rar cîteva foi de carex cu cîţiva coconi.

Cum această experienţă s-a făcut la o epocă cînd simulia de toamnă nu se dezvoltase încă, o nouă infecţie este aproape exclusă.

Dacă există într-adevăr o legătură între simulie şi pelagră, experienţa de la Burieneşti va avea un efect vizibil dacă nu în toamna aceasta, ci cel puţin în primăvara viitoare, fiindcă cazurile de pelagră pînă la iarnă trebuie să fie mai puţin numeroase decît anul trecut şi în general, decît în ultimii 5 ani. Dacă în toamnă nu se observă nici o schimbare evidentă în cursul epidemiei, boala măcar în primăvară ar trebui să se producă cu greutate, muştele din toamnă fiind foarte puţin numeroase. De altfel, este evident că efectul experienţei noastre nu se va putea observa decît în micile epoci de pelagră, adică toamna, căci musca fiind omorîtă toamna, cînd ea nu zboară, ea nu mai poate produce înţepături. În acest sens a înţeles Sambon experienţa noastră.

Semnele vizibile de pelagră pot să se producă mult mai tîrziu şi cum Sambon consideră eritemul ca un simptom caracteristic al bolii, va trebui să aşteptăm un an sau doi pentru a aprecia efectul experienţei noastre.

Dr. Vasiliu a urmărit îndeaproape toate cazurile de pelagră care s-au produs la Burieneşti, făcînd dese inspecţii în această localitate. În luna mai a anului următor s-a întreprins o nouă distrugere a carexului care crescuse din vechile rădăcini şi care erau pline cu larve de simulie. De această dată distrugerea nu s-a mai făcut prin foc — din anumite consideraţiuni — ci prin apă opărită, introducîndu-se într-un cazan cu apă care clocotea, succesiv, tot carexul cules de ţărani.

În 1912, făcîndu-se statistica noilor cazuri de pelagră s-a stabilit că nu erau decît 2 bolnavi care prezentau simptome caracteristice ale pelagrei, ei fiind sănătoşi cu un an în urmă. Un al treilea caz nu poate fi considerat ca concludent, pentru că bolnavul a declarat că ar fi avut cîteva tulburări în anul precedent şi nu a vrut să spună la nimeni.

Această experienţă nu a fost demonstrativă, fiindcă după statisticile care ne-au fost puse la dispoziţie de către medicul judeţului respectiv — statistici din ultimii 6 ani — reiese că mai sînt ani, cînd numărul noilor pelagroşi din comuna Burieneşti a fost tot atît de mic.

b) Ipoteza lui Alessandrini

Alessandrini ca şi Sambon, încearcă să scoată din cauză porumbul.

El conchide din experienţele sale că pelagra nu poate fi cauzată de porumb, pentru că mulţi pelagroşi nu au mîncat în viaţa lor porumb și că pelagra există de asemenea în regiunile unde porumbul nu se cultivă, în timp ce ea lipsește în țările foarte bogate în porumb (afirmații gratuite).

Pentru Alessandrini boala este de origine hidrică. Boala se declară mai ales în țările unde apa potabilă este luată de la o mică profunzime, e tulbure, e infectă.

Acolo unde apa potabilă este bună, fiind scoasă din puțuri adînci sau bine închise, sau e luată de la izvoare, pelagra nu există.

Ceea ce face apa pelagrogenă, este faptul că ea ar conține larvele unui vierme nematod din familia piluridee, care pătruns în organism determină leziuni caracteristice de pelagră.

Nu credem că este necesar să vorbim mai mult despre această ipoteză atît de puțin întemeiată pe fapte și plină de contradicții precum reiese mai ales de la ultimul congres al pelagrei de la Bergamo (1912), unde nici o voce nu s-a ridicat în favoarea ei.

Alessandrini și Sala revin asupra teoriei primului autor expusă mai sus, arătînd de data aceasta că nu germenii apelor potabile ar constitui cauza pelagrei ci marea bogăție a apelor în acid silicic. Noi credem că și de data aceasta autorii nu sînt pe calea cea bună pentru a rezolva problema etiologiei pelagrei, căci distribuția apelor bogate în silicat, nu are nici un raport cu distribuția pelagrei.

7. IPOTEZELE „FORMEI SPECIFICE"

a) Ipoteza avitaminozei

După Cazimir Funck, directorul laboratorului de chimie fiziologică din Londra, pelagra trebuie să fie așezată în categoria bolilor pe care el le-a denumit „avitaminoze", sau mai bine zis „boli de deficiență". Printre aceste boli, beri-beri ocupă primul loc, apoi beri-beri experimental al pasării, *(polineuritis galinorum),* scorbutul experimental, maladia lui Barlow, cărora se mai pot adăuga încă, boala provenind din nutriția cu făinoase (afta tropica), *neuritis tropicala endemica,* spasmofilia copiilor, osteomalacia etc.

Cauza comună a tuturor acestor boli ar fi că bolnavii se hrănesc timp îndelungat (mai multe săptămîni sau luni) și fără întrerupere cu un singur aliment, pîine, făină, orez, porumb, lapte fiert.

Autorul împarte simptomele avitaminozelor în cinci grupe. Simptomele pelagrei și anume leziunile gastrice și intestinale, eritemul tipic al pielii și simptomele centrilor nervoși ar constitui grupa a cincea. Simptomele diferitelor grupe de avitaminoze se găsesc adesea combinate, astfel găsim spre exemplu beri-beri combinat cu pelagra sau cu scorbutul, fapt ce ne arată o înrudire între aceste boli.

Leziunea primitivă în toate aceste boli ar fi în centrii nervoşi: creier sau măduva spinării.

Un fapt caracteristic în avitaminoze este acela că se pot vindeca fără nici un remediu particular, ci prin simpla hrană bogată în vitamine. De exemplu beri-beri este combătut cu succes dacă se adaugă alimentelor cartofi, drojdie de bere, lapte nefiert, alimente cunoscute ca bogate în vitamine.

Se poate accelera chiar vindecarea prin injecţii de vitamine extrase din alimentele ce conţin vitamine în abundenţă. Funck extrage vitaminele din tărîţele de orez sau din drojdie. Se pot extrage de asemenea din lapte şi carne. Procedeul este oarecum simplu, cu atît mai mult cu cît nu este nevoie să obţinem vitamina pură ci o vitamină brută chiar; din punct de vedere terapeutic ea este preferabilă primei.

Procedeul este următorul: extractul se face prin alcool şi după evaporaţie se lasă să se hidrolizeze 2 ore cu SO_4H_2 (5%). Acest hidrolizat va fi tratat cu o soluţie alcoolică de SO_4Ag_2 pentru a elimina clorul şi după aceea cu NO_3H şi cu NO_3Ag pînă ce soluţia dă un precipitat brun, cu Ba (OH_2). Soluţia astfel saturată de Ba este tratată cu o soluţie amoniacală de AzO_3Ag, pînă ce nu se mai produce nici un fel de tulbureală. Precipitatul astfel obţinut este descompus după spălare cu H_2S. Ultimele urme de Ba sînt îndepărtate cu SO_4H_2 în soluţie slabă. În sfîrşit, lichidul va fi concentrat la vacuum. După ce s-a adăugat alcool şi după ce s-a ţinut cîtva timp la vacuum, se obţin cristale incolore cu punctul de fuziune la 233°C, relativ puţin solubile sau dizolvîndu-se greu în H_2O sau în C_2H_6O la frig. Această substanţă a fost denumită de către Funck vitamina beri-beri (s-au extras 0,4 g de vitamină dintr-o cantitate de 50 kg de tărîţe de orez).

Cercetări ulterioare au arătat că această substanţă nu este omogenă; s-a reuşit totuşi a se obţine o substanţă pură prin cristalizarea fracţionată a vitaminelor. Prima fracţiune de cristalizare are formula brută de $C_6H_{20}\ Az_4O_2$.

Se obţine astfel o substanţă analogă drojdiei de bere. Formula vitaminei este aceeaşi cu aceea a picratului de acid nicotinic şi se pare că această substanţă este chiar asociată vitaminei. S-a stabilit că acidul nicotinic produce o uşoară acţiune nicotinică (porumbeii întrebuinţaţi în beri-beri experimental se însănătoşesc pentru cîtva

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

timp după ce au primit o injecţie de 1 cg de acid nicotinic). Vitaminele sînt foarte răspîndite în lumea animală şi vegetală şi se poate spune că aproape nu există un aliment care să fie lipsit de ele. Substanţele bogate în vitamine sînt: tărîţa de orez, drojdia, cartofii, varza verde, după aceea laptele, carnea, untura de peşte. Alimentele pierd adesea conţinutul lor în vitamină atunci cînd sînt gătite. Orezul pierde vitamină prin decorticare, vitaminele sînt distruse de căldură; mai ales legumele uscate sau cele din conserve nu conţin vitamină în aceeaşi proporţie ca în stare proaspătă.

Lipsa de vitamine în alimentaţie se anunţă printr-o inapetenţă totală; dacă regimul sărac în vitamine continuă, avitaminozele se declară.

La început organismul acoperă cu rezervele sale nevoile de vitamine, făcînd mai întîi apel la ţesuturile cele mai puţin importante şi încetul cu încetul la ţesuturile mai delicate şi esenţiale, chiar la sistemul nervos. Acesta din urmă are nevoie pentru funcţionare de multe vitamine şi el produce tulburări serioase cînd vitaminele sînt scăzute; astfel apar tulburările funcţiunilor sistemului nervos, ce caracterizează toate avitaminozele.

Ca probă că toate aceste tulburări sînt datorite lipsei de vitamine, este faptul că boala dispare imediat cînd se înlocuieşte regimul sărac în vitamine printr-unul bogat.

Cu toate că există oarecare analogie între beri-beri, scorbut şi pelagră, nu s-a reuşit a reproduce totuşi experimental pelagra la animalele supuse unui regim sărac în vitamine, lucru ce a fost realizat cu beri-beri şi scorbut.

S-a dovedit prin experienţe că porumbul conţine cantităţi de antiberi-beri, fiindcă porumbeii bolnavi de beri-beri au fost vindecaţi printr-o alimentaţie cu porumb.

În grăunţele de porumb precum şi în grîu, orez, se găseşte imediat sub stratul celular superficial, un al doilea strat bogat în săruri, grăsimi şi proteine. Acest strat conţine vitamine, în timp ce interiorul bogat în amidon nu conţine deloc.

Porumbul conţine în embrionul său care se găseşte în partea inferioară a bobului şi care trece astfel în tărîţe împreună cu coaja, depozite bogate în proteină, grăsime şi sare, în aşa fel încît acest embrion conţine 30% de asemenea substanţe, în timp ce grăunţele întregi nu conţin decît 5%.

Prin curăţare, orezul ca şi porumbul, precum şi grîul, pierd conţinutul lor în vitamine, în grăsimi, care sînt atît de indispensabile organismului omului.

Tărîţa obţinută prin curăţarea (decorticarea) orezului sau porumbului este foarte bogată în vitamine. Funck a izolat vitamina conţinută în tărîţa orezului şi prin injecţii cu cantităţi minimale — 4 mg de vitamină — el a reuşit să vindece în 2 ore porumbei bolnavi de beri-beri experimental. Totuşi el n-a putut extrage vitaminele conţinute în tărîţa de porumb. Funck susţine că în toate cazurile unde porumbul a fost administrat integral, pelagra a încetat, fapt ce nu s-ar fi putut observa niciodată la acei care se hrănesc cu altfel de porumb.

Macaulay ne spune, că la Capetown epidemia de pelagră şi de scorbut a dispărut complet de cînd s-a introdus în acest ţinut obiceiul de a hrăni oamenii cu porumb nedecorticat.

Dar această frumoasă teorie nu poate fi susţinută pentru pelagră fiindcă:

1) Ţăranul nostru consumă o făină de porumb căreia nu-i lipseşte nici tărîţa nici grăsimea, căci chimistul institutului nostru, A. Babeş, a arătat că această făină conţine aproape 4% grăsimi, ceea ce după Funck este suficient pentru sănătate.

2) Cu cît ţăranul e mai sărac, cu atît consumă făină de porumb integral în mai mare cantitate, ceea ce după Funck nu ar putea să provoace pelagra, ci din contra ar putea să o vindece. Dar în realitate el suferă de pelagră. Mai mult, ţăranul nostru, mai ales cel pelagros, consumă în afară de porumb o cantitate de alimente care după Funck sînt bogate în vitamine.

3) Funck citează două experienţe pe care le ia ca bază pentru a afirma că pelagra provine dintr-o lipsă de vitamine:

— în Rodezia într-o închisoare, jumătate din deţinuţi au fost hrăniţi cu porumb măcinat într-o moară cu abur şi toţi au făcut o boală numită zeism, pe care Funck din greşeală o confundă cu pelagra; cealaltă jumătate de deţinuţi care au fost hrăniţi cu porumb măcinat cu mîna nu au făcut boala. Cei ce au cazut bolnavi de zeism, din cauza făinei de porumb măcinată la moara cu vapori, s-au însănătoşit de îndată ce li s-a administrat făina de porumb măcinată cu mîna.

— o gravă epidemie de scorbut însoţită în parte de semne de pelagră a izbucnit la Capetown. Ea provenea din consumarea porumbului decorticat şi măcinat la morile cu aburi. Aceste cazuri s-au vindecat cu porumb măcinat cu mîna.

Cele două observaţiuni sînt cu totul eronate, fiindcă bolnavii nu sufereau de pelagră caracteristică, ci de alte boli. Mai mult, porumbul şi făina de porumb măcinate cu mîna nu vindecă pelagra. La noi, din contra, cei care se hrănesc cu făină de porumb măcinată cu mîna, nedegresat şi nedecorticat, sînt cei care se îmbolnăvesc de pelagră, în timp ce locuitorii oraşelor precum şi ţăranii înstăriţi care consumă făină de porumb măcinată fin, cu tărîţa îndepărtată, suferă mai puţin de această boală.

Totuşi, noi am întreprins o serie de experienţe de la publicarea celor de mai sus, în scopul de a elucida argumentele principale exprimate de Funck în ceea ce priveşte pelagra.

Funck afirmă că porumbul integral fiind un aliment complet, hrana cu acest porumb ar satisface perfect nevoile unei nutriţii raţionale, dar, măcinînd porumbul şi trecîndu-l prin site el pierde conţinutul în vitamine absolut necesar omului. Locul acestei vitamine fiind în scoartă, ea cade în tărîţă atunci cînd porumbul este cernut şi în consecinţă porumbul cernut nu constituie un aliment complet.

Pe de altă parte, grăsimea porumbului găsindu-se în embrionul ce trece în tărîţe, făina cernută de porumb este degresată, deci putem spune în consecinţă că cu cît o făină de porumb conţine mai puţine grăsimi, cu atît ea conţine mai puţine vitamine. Pentru a ne da seama întrucît această afirmaţie a lui Funck poate fi aplicată făinii de porumb din Romînia, noi am dozat conţinutul în grăsimi în diferitele mostre de făină de porumb romînesc, pe care le-am obţinut de la morile cu aburi, de la morile de apă, precum şi de la morile de mînă. În acelaşi timp am dozat grăsimea conţinută în tărîţele respective. Rezultatele obţinute ne-au arătat spre marea noastră surpriză că tărîţa, şi mai ales cea obţinută din porumbul măcinat la moara de mînă, nu conţine o mai mare cantitate de grăsimi decît făina, care n-avea decît 3,80 g%; puţin mai mică este cantitatea de grăsime conţinută în făina obţinută de la o moară cu aburi şi anume 3,60%. Tărîţa astfel obţinută nu este mai bogată în grăsime decît tărîţa obţinută de la o moară de mînă (4,35 g % faţă de 4,05 g %).

Dar Funck pretinde că făina de porumb trebuie să conţină minimum 4% grăsimi pentru a avea de ajunse vitamine, în scopul prezervării omului de „vitamine foame“ şi de consecinţele sale, pelagra. Or în baza cifrelor de mai sus, putem spune că pelagrosul nu suferă de „vitamina foame“, sau în orice caz boala sa nu a fost provocată de o insuficienţă vitaminică conţinută în făina de porumb. Dar noi am mers ceva mai departe, am hrănit miei, unii cu mămăligă amestecată cu alimente sărace în vitamine (făină, care după Funck nu conţine aproape deloc vitamine) şi alţii i-am hrănit cu tărîţe de porumb, cu ierburi etc., deci o hrană bogată în vitamine; rezultatul a fost că animalele după ce s-au obişnuit cu acest regim nu au prezentat diferenţe esenţiale în dezvoltarea lor. O altă serie de experienţe se referă la afirmaţia autorului, că pelagra poate să fie vindecată mai ales la început, cînd se administrează bolnavului alimente bogate în vitamine. S-au supus 5 pelagroşi de la pelagrozeria din Pănceşti unui regim care a urmat indicaţiile lui Funck, adică cartofi, carne friptă, lapte, brînză, fructe etc. Totuşi bolnavii nu s-au însănătoşit, cu toate că regimul a fost continuat cîteva săptămîni, deci un timp de ajuns de lung; Funck susţine că însănătoşirea trebuie să aibă loc în cîteva zile. Din cauza unei lipse absolute de material, noi am fost în imposibilitate de a controla experienţele lui Funck în ceea ce priveşte beri-beri şi scorbutul. Ne place să credem că rezultatele pe care le-a obţinut sînt exacte. Totuşi, noi menţinem rezerve în ceea ce priveşte pelagra, cu privire la interpretarea avitaminică.

b) Ipoteza „foamei lipoidice" a lui Sepp

A apărut de curînd o lucrare în scopul de a explica anumite boli, a căror etiologie nu este atît de clară cum ar fi de exemplu beri-beri, scorbutul şi prin analogie şi pelagra. Această lucrare ia ca punct de plecare ideea unei nutriţii unilaterale prelungite şi în acelaşi timp lipsită de substanţe indispensabile integrităţii organismului animal. E vorba de o foame parţială urmată de moartea animalului. Ne găsim deci în faţa unei variante a ipotezei pe care Funck a numit-o „foamea de vitamină", pe care noi o putem numi „foamea de lipoide".

Termenul de lipoide datează de aproape 50 de ani şi se indică prin acest cuvînt anume substanţe grase, saponificabile, solubile în alcool şi eter şi care se întîlnesc în toate celulele animale, adică substanţe cu proprietăţi analoge grăsimilor. Se atribuie acestor substanţe un rol foarte important pentru viaţă, mai important încă decît cel pe care-l joacă substanţele proteice. Sînt factori biodinamici prin excelenţă. Autorul ipotezei lipoido-foame ne demonstrează că animalele hrănite cu alimente lipsite de lipoide — fie prin ajutorul căldurii sau al extracţiilor — mor toate fără excepţie, în timp ce martorii hrăniţi cu aceleaşi substanţe dar din care nu s-au extras lipoidele, supravieţuiesc. La fel dacă am hrănit animalele cu alimente delipoizate, cărora li s-a adăugat din nou extractul obţinut prin ajutorul alcoolului sau al eterului; ele nu mai mor ci supravieţuiesc. De aci, autorul conchide că lipoidele sînt factorii indispensabili ai vieţii animale şi că lipsa lor produce grave tulburări, ce pot avea consecinţe fatale pentru organism.

Pentru a constata dacă aceste efecte nu sînt produse de degresare, s-a adăugat alimentelor în prealabil delipoizate şi degresate o grăsime care nu conţine resturi de lipoide cum ar fi untul sau grăsimea vegetală (tripalmitina, tristearina şi trioleina).

Toate animalele hrănite cu aceste alimente au murit fără excepţie. Un fapt interesant constatat de autor este că animalele hrănite cu alimente în prealabil delipoizate, cărora li s-au adăugat în urmă lipoide pure chimice, precum şi colesterină, combinaţiuni grăsoase şi mici cantităţi de fostatite, mor toate. Totuşi hrănind animalele cu hrană delipoizată căreia i se adaugă lipoide extrase din gălbenuşul de ou, s-a reuşit a le menţine în viaţă. Autorul nu găseşte o altă explicaţie acestui fapt, decît supoziţia că hrănind animalele cu alimente tratate mai întîi cu alcool şi eter din care deci s-au extras împreună cu vitaminele şi lipoidele, aceste animale sînt private de cele două substanţe absolut indispensabile vieţii. În consecinţă, el conchide că fără vitamine şi lipoide viaţa este imposibilă şi trebuie intervenit pentru a introduce „foamea lipoidă" în etiologia beri-beri-ului şi a scorbutului. Nu există îndoială că lipoidele sînt factori biodinamici de prim ordin. Ca probă, citată de însăşi autor, dăm faptul că în organism, aceste substanţe sînt atît de răspîndite, încît animalul le găseşte şi le ia cîte puţin de peste tot din alimente, fie din regnul vegetal, fie din cel animal. Mai este încă un fapt bine stabilit: acela că organismul reţine factorii biodinamici de o importanţă vitală; este deci puţin probabil ca lipoidele să fie reduse în aşa mare măsură la pelagroşi, încît să se producă degenerescenţa organismului. Pe de altă parte, faptul că animalele hrănite cu alimente delipoidizate nu mai pot fi salvate, nici chiar atunci cînd se adaugă hranei lipoide pure, probează că nu este numai lipsa de lipoide care le-a îmbolnăvit ci mai este şi o altă cauză care trebuie căutată aiurea.

c) Ipoteza „monofagismului" lui **Volpino**

Volpino priveşte pelagra ca o boală prin monofagism maidic. Acest autor distins ne arată că nu numai anumite specii animale, dar şi omul devine sensibil la anumite boli, dacă se hrăneşte timp îndelungat exclusiv cu o hrană unilaterală. Autorul descrie diferite maladii prin monofagism şi se opreşte mai ales la monofagismul maidic. Există diferite forme de boală determinate de monofagism, care se disting prin durata bolii şi prin simptomele sale. Caracterele monofagismului după **Volpino** sînt următoarele:

1) Specificitatea lor ca origine şi vindecarea unui animal monofagic, foarte aproape de moarte, prin schimbarea hranei, în timp ce continuarea alimentaţiei monofagice ar duce la moartea animalului.

2) Schimbarea de reacţie a organismului printr-un aliment unilateral, care tolerat la început, devine încetul cu încetul toxic, în cazul cînd organismul continuă să fie hrănit exclusiv cu acelaşi aliment.

Pelagra ar fi deci o boală prin monofagism maidic al omului, creînd o reacţie particulară de sensibilizare a pelagroşilor prin această alimentaţie maidică. Într-adevăr, noi înşine am constatat această hipersensibilitate a pelagroşilor, care, vindecaţi într-un spital, recad adesea bolnavi, căci reîntorcîndu-se acasă, se hrănesc din nou în mod exclusiv cu porumb avariat. Acest fapt este atît de cunoscut şi atît de uşor de verificat, încît nu putem înţelege cîţiva autori care nu vor să recunoască acest lucru. **Volpino** face distincţie între această sensibilitate şi anafilaxia generală, precum şi cea alimentară, căci în pelagră nu se găsesc anticorpi în sînge, nu se pot transmite anticorpii sau boala persoanelor sănătoase şi că aceasta nu produce nici reacţia cutanată, nici oftalmică, în fine că sensibilitatea dispare cu schimbarea regimului. Bazat pe aceste cercetări, **Volpino** a găsit substanţe defensive speciale în extractul de porumb care de altfel nu erau de ajuns de active pentru a împiedica moartea animalelor monofagiate. Pentru a explica efectul monofagismului, el presupune că acesta este determinat prin absenţa anumitor substanţe indispensabile pentru echilibrul alimentar, în alimentele capabile să determine monofagismul.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

III

PATOGENIA PELAGREI

ROLUL PORUMBULUI ÎN PELAGRĂ. STUDII EXPERIMENTALE ŞI CHIMICE

A) Izolarea ciupercilor din porumbul stricat şi determinarea acţiunii lor patogene

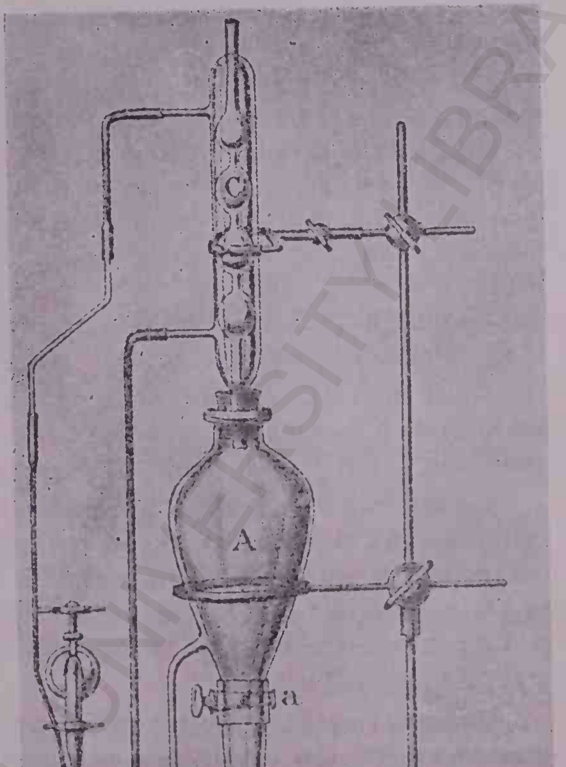
de către V. Babeş şi V. Buşilă

Am văzut că de la Maffei (1800) şi Casal, primii care au semnalat că porumbul ar fi cauza probabilă a pelagrei şi pînă la Lombroso (1862), o întreagă pleiadă de cercetători au aderat la teoria toximaidică.

Lombroso a conchis de asemenea după 30 de ani de cercetări, că pelagra este o intoxicaţie produsă de o materie nocivă, care se întîlneşte în porumbul avariat. Dar care este această materie nocivă?

Ballardini, Roussel, Costallat şi Tardieu spun că porumbul devine pernicios prin dezvoltarea în interiorul grăuntelui a unei ciuperci parazite, *Sporisorium maidis* din genul sporotricheelor, care produce boala porumbului

PLANŞA I



Aparat de extracţie (prof. Babeş) pentru studiul toxicologic al porumbului avariat.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

numită „Verdet". Această ciupercă pulverulentă compusă numai din spori rotunzi, netezi, bruni-verzui de 6—7 μ diametru, nu se dezvoltă decît după ce recoltele au fost puse în hambare şi se găseşte în epiderma subţire a grăuntelui, arătînd ca o pată de praf verde-cenuşiu în despicătura care se află la punctul de inserţie al grăuntelui (care corespunde germenului), unde el este lipit de perisperm. Dar aceşti autori nu l-au găsit întotdeauna şi Ballardini la sfîrşit, nu l-a mai găsit de loc. Ingestia porumbului infectat de acest parazit ar provoca o intoxicaţie asemănătoare aceleia produsă de secara cornută. Ballardini şi Elio au hrănit găini cu grăunţe sau cu mămăligă din porumb astfel infectat; ele pierd pofta de mîncare, slăbesc, devin triste, prezintă tremurături şi au o mare sete.

După o lună, găinile erau într-o stare de profundă caşexie. Ballardini conchide că porumbul astfel alterat conţine un principiu nociv, atît pentru găini cît şi pentru om.

Lombroso a izolat dintr-un astfel de porumb o toxină uleioasă, numită pelagrozină. Acest principiu dezvoltat în porumb sub influenţa parazitului *Sporisorium maidis* a fost considerat ca adevărata cauză a pelagrei, căci experienţele făcute de Saplat, Jaillard şi Lombroso au arătat că ingestia de *Sporisorium maidis* singur, era cu totul inofensivă.

Cuboni şi Majochi atribuiesc de asemenea pelagrei o origine parazitară. Cel din urmă a descoperit pe porumbul avariat o bacterie pe care a numit-o *Bacterium maidis* şi pe care a regăsit-o după cum afirmă el, în mare cantitate în sînge, în cea mai mare parte a viscerelor şi în creierul a doi pelagroşi, autopsiaţi de el. Cuboni găsind-o de asemenea a arătat asemănarea cu *Bacterium termo.*

Carovaglio a găsit în porumbul avariat hifomicetul *Sporotrichum maidis,* descris mai sus şi descoperit de Ballardini.

Majochi descrie în sîngele pelagroşilor precum şi în porumb *Bacterium maidis* pe care-l socoteşte microbul pelagrei. El este combătut de către Bareggi, care nu găseşte microbul decît în ulceraţiile intestinale de diferite origini.

Paltauf şi Heider au studiat de asemenea *Bacterium maidis* şi au găsit că el produce în făină o substanţă toxică cu efect narcotic pentru iepuri. Ei nu au găsit microbul în organele pelagroşilor dar constată în acelaşi timp că acest microb nu este decît bacilul obişnuit al cartofilor.

Neusser a izolat din porumb *Bacterium maidis* și este înclinat să-l considere ca producătorul pelagrei.

V. Babeș cu d-șoara Manicatide examinînd porumbul avariat au izolat o serie de bacterii fără raport cu pelagra, dintre care una era bacilul *Dizentericus vulgaricus,* zis și bacilul cartofului (Koch). Porumbul atins de acest parazit prezintă o suprafață cu pete cenușii, brune sau verzi, această suprafață este sbîrcită și cu mici crăpături. La punctul de inserție al grăuntelui pe stil mai ales, se observă un punct negru în locul unde perisperma lipsește. Muind această parte cu apă distilată și frecînd-o pe o lamă care se colorează în urmă, se constată o masă de bacili banali, inofensivi. De asemenea *penicillium* și aspergilele găsite în porumbul avariat, nu prezintă nimic specific.

Maltirallo și Gibelli, după indicațiile lui Lombroso, au examinat mămăliga ținută 8 zile la mucegăit și au observat:

1) *Rizopus nigricans* a lui Ehrenberg.

2) *Mucor solanifer* al lui Barry.

3) *Eurotium aspergillus glaucus.*

4) *Bacterium maidis.*

5) *Ospora verticeloides.*

Diferiți autori au mai găsit în porumbul avariat *Penicillium glaucum* și *Oidium maidis.*

Penicillium glaucum formează o pudră verde-albastră, care se găsește în mare cantitate la suprafața și în interiorul sămînței. Ar avea prin el însuși, după unii autori, un grad oarecare de patogenitate, iar după alții, ar determina prin prezența sa în porumb, formarea unei substanțe toxice, tot așa precum *Sporisorium maidis,* după cercetările lui Jaillard, Saplat și Lombroso, determină formarea în porumb a pelagrozinei lui Lombroso.

Oidium maidis se dezvoltă la începutul fermentației butirice. El este compus din filamente incolore, drepte, conținînd spori care formează lanțuri la extremitatea filamentelor. În ultimii ani, cercetările cele mai serioase asupra parazitului porumbului și asupra toxicității lui, sînt cele ale lui Cenni. Acest autor, împreună cu Besta a izolat din porumb o serie întreagă de *Aspergillus: niger, fumigatus, flavescens* și *varians,* precum și o mare cantitate de *Penicillium.*

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se admitea altădată că infecţiile micozice ar diferi de infecţiile bacteriene mai ales prin faptul că ciupercile elaborează substanţe toxice care diferă de substanţele toxice bacteriene. Experienţele lui Neusser, Plato şi Truffi, acelea ale lui Roger, Charrin, Concetti şi Ostrovski, cu toate că sînt contrazise de cele ale lui Kotliar, Lucet şi Renan, încercau să probeze contrariul, că ciupercile pot să producă substanţe toxice şi pot determina în organism substanţe vaccinante asemănătoare celor din bacterii.

Lucrările lui Cenni şi Besta au adus o importantă contribuţie acestei doctrine. Aceştia din urmă, hrănind animale cu făină infectată de *Aspergillus fumigatus* sau întrebuinţînd extracte alcoolice de porumb infectat, au obţinut fenomene de intoxicaţie la cîini şi la cobai. Ei apropie aceste fenomene de cele ce se observă la pelagroşi.

Cenni susţine că *Aspergillus fumigatus* posedă două substanţe toxice diferite; una care se dezvoltă numai vara — niciodată iarna — cu acţiune convulsivantă şi tetanizantă, putînd fi extrasă prin alcool; cealaltă care nu are aceeaşi acţiune şi nu se poate extrage prin alcool este extrem de legată de corpul parazitului (endotoxină). Cenni nu a reuşit să obţină cu mucegaiurile lui o substanţă toxică solubilă în mediul de cultură.

Bodin şi Gautier au reuşit primii să obţină într-un mediu de peptone şi glucoză o toxină solubilă activă pe sistemul nervos al diferitelor animale (convulsii tetanice, stare comatoasă, moarte).

C. V. Deckenbach (Petrograd) studiind porumbul de Basarabia a constatat o ciupercă, *Oospora verticeloides*, care provoacă o alterare a grăuntelui.

V. Sion şi N. Alexandrescu au izolat de asemenea din porumbul avariat 2 varietăţi de *Aspergillus fumigatus*, care se disting una de alta din punct de vedere al toxicităţii lor. Aceşti autori au reuşit să izoleze *Aspergillus fumigatus* nu numai din grăunţele de porumb avariat, dar şi din grăunţele normale în aparenţă. În aceste din urmă, spun autorii, dacă se ridică perisperma mai ales în apropierea hilului (inserţia grăuntelui pe ştiulete) se poate vedea la suprafaţa endospermei, pătrunzînd chiar în profunzime, o serie de pete mari sau mici, roşii şi de diferite nuanţe. Petele nu par să se suprapună pe grăunte, ci ele sînt infiltrate sau difuze, ca şi o substanţă colorantă. Examenul microscopic al acestor părţi colorate arată prezenţa granulaţiunilor de substanţă colorată a sporilor şi a fragmentelor de micelium.

Însămînțările cu acest fel de grăunte în aparență sănătos dau culturi pure de *Aspergillus* chiar de la început, în timp ce acele grav alterate dau un amestec de mucedinee și de bacterii. Din experiențe variate pe animale, autorii au putut să conchidă că:

1) Varietățile de *Aspergillus fumigatus* de pe porumb se disting între ele din punct de vedere al toxicității.

2) Anumite varietăți de *Aspergillus fumigatus* nu produc în aceleași condiții de experiență, nici o toxină.

3) Anumite varietăți produc o toxină solubilă în mediul de cultură cu o acțiune tetanizantă și convulsivă (așa cum arată Bodin și Gautier).

4) O altă varietate (x) produce în mediul de cultură între 20—26°C o toxină solubilă cu totul diferită de alta (ag și z) și cu atît mai energică cu cît ea este cultivată la o temperatură de aproape 20°C. Filtratul (pe sugativă) culturilor, inoculat în peritoneul cîinilor, produce o intoxicație supraacută caracterizată printr-o fază de excitație urmată fie de o stare de profundă depresiune și de moarte în cîteva ore, fie de o fază supraacută caracterizată prin congestie, hemoragie, necroza intestinului și moartea în cîteva zile, fie printr-o fază cronică caracterizată prin cașexie.

Pe cale gastrică, toxina neîncălzită provoacă la animale o stare cașectică; încălzită timp de 15 minute la 93°C, proprietățile sale nu se distrug cu totul.

5) Anumite varietăți de *Aspergillus fumigatus* elaborează o toxină care nu este difuzibilă în mediul de cultură și care aderă intim miceliului și sporilor. Această varietate poate fi totuși extrasă prin ajutorul căldurii.

V. Babeș și Bușilă examinînd porumbul avariat din diferite județe din Romînia (mai ales din Iași, Botoșani, Dorohoi, Romanați, Vlașca și Ilfov), au reușit să izoleze mai multe specii de bacterii și de mucegaiuri printre care: *Penicillium glaucum, Aspergillus glaucus și fumigatus, Ustilago maidis și Uredo carbo*. Autorii nu s-au ocupat să stabilească toxicitatea acestor paraziți decît în treacăt, această chestiune fiind rezolvată afirmativ, cum s-a arătat mai sus. Ne-am propus să stabilim legătura eventuală între acești paraziți și pelagră, deci dacă există raporturi de specificitate între acești paraziți și pelagră.

Modul de a ajunge la acest rezultat nu putea să fie decît cercetarea anticorpilor specifici din sîngele bolnavilor sau din cel al persoanelor vindecate. Rezultatul acestor cercetări, foarte bogat în

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

consecinţe, va fi expus într-un capitol special. Unul din noi (V. Buşilă) a izolat din „cărbunele" porumbului judeţului Ilfov — ce era la începutul dezvoltării sale — din partea care nu prezintă încă culoarea neagră, o mare bacterie, care creşte foarte bine pe mediile zaharate şi de ajuns de bine pe mediile obişnuite la temperatura camerei, în lunile călduroase: iunie, iulie, august.

În majoritatea cazurilor această bacterie T, se găseşte şi în cultură pură; altă dată ea se găseşte asociată cu alte bacterii şi mucegaiuri *(Aspergillus)*, dar totdeauna bacteria T predomină. Ea se apropie de ciuperci prin unele caractere. Are dimensiuni relativ mari: pînă la 20 μ lungime şi 2 μ lăţime. Bacteriile sînt mai late la mijloc şi uşor ascuţite la extremităţi, libere sau aşezate în lănţişoare scurte, amintind filamentele miceliului, fără însă a prezenta ramificaţii.

Ea are o preferinţă pentru mediile zaharate şi temperatura de 20—25°C. Pe diferite medii coloniile au aspect de colonii de ciuperci, mai ales pe mediul lui Saboureaud, unde ele devin brune-roşcate, foarte proeminente şi cu încreţituri multiple şi caracteristice. Nu formează spori. Injectată subcutanat la animale, ea nu este patogenă. Totuşi întrebuinţată ca antigen în emulsii de eter sau de apă, noi am obţinut rezultate asupra cărora vom reveni.

Paraziţii pe care i-am găsit mai frecvent pe porumb sînt: *Sporisorium maidis, Sporotricum maidis, Penicillium glaucum, Aspergillus fumigatus, niger, flavescens, varians, Oidium maidis, Ustilago carbo, Uredo carbo, Eurtium mezentericum* şi diferiţi micrococi.

Aşa cum s-a văzut, diferiţi autori partizani ai teoriei toximaidice bănuiesc că diferiţi paraziţi ar produce pelagra, unii considerind această boală ca o infecţie, alţii, şi cei mai numeroşi, ca o intoxicaţie prin produse bacteriene.

B) Izolarea materiilor toxice din porumb şi acţiunea lor patologică

Unul din noi (A. Babeş) a întreprins o serie de experienţe care au avut ca scop să ne lămurească asupra naturii fenomenelor patologice produse prin injecţii de diferite extracte obţinute din porumbul avariat, fie că provenea din regiunile pelagroase, fie din alte regiuni unde pelagra este necunoscută sau unde ea se intilneşte în astfel de proporţii incit nu poate fi vorba de o epidemie.

Scopul urmărit de aceste experienţe a fost mai intii să vedem dacă aceste fenomene au în realitate o analogie cu manifestările patologice prezentate de pelagroşi şi apoi dacă fenomenele produse sînt simple manifestări de intoxicaţie, care se pot obţine şi cu alte toxine vegetale, aşa cum au susţinut diverşi autori.

Istoric

Nu se poate nega că anumite fenomene patologice, care se observă în urma injectării de extracte de porumb avariat, coincid cu fenomenele constatate de Strombio şi Erba în ergotism (convulsii, hemoragii, erupţii, descuamaţii, diaree, precum şi manifestări nervoase). După Neusser, pruritul extremităţilor, contracţiunile uterine şi menoragia observate în ergotism nu ar exista în pelagră. Această observaţie a fost totuşi combătută de către d-şoara dr. Manicatide, care a constatat aceste fenomene în pelagră.

La erbivore intoxicate cu amigdalină s-au constatat fenomene analoge cu cele ale pelagrei şi Selmi crede să fi produs fenomene pelagroase cu cianuri şi cu nitriţi, a căror prezenţă în sînge se poate pune în evidenţă prin spectroscopie.

Lombroso a arătat primul că extractele de porumb stricat din regiunile pelagroase injectate la cîini sau mămăliga mucegăită adăugată hranei lor, produc o serie de tulburări corespunzînd diferitelor simptome ale pelagrei ca: anemie, hipoglobulie, contracţiuni musculare tonice, mărirea reflexelor, cîteodată contracţiuni tetanice. Aproape totdeauna o torpoare psihică, în anumite cazuri o anestezie şi tremurături, adesea diaree şi în mod excepţional, eritem.

La găinile în experienţă, s-a observat la început o creştere a greutăţii, mai tîrziu o atrofie a foliculului penelor; adesea păsările, de altfel foarte domesticite, deveneau sălbatice sau încercau să se ascundă.

Experienţele lui Lombroso făcute pe oameni, cu extracte de uleiuri din porumbul stricat prin *Aspergillus*, sînt interesante; la majoritatea indivizilor a observat simptome pelagroase ca: mîncărimi ale spatelui şi feţii, pierdere în greutate, diaree, somnolenţă, descuamaţie, eritem, arsuri ale pielii, palpitaţii, enteralgii, cefalee. Lombroso s-a folosit în experienţele sale cu predilecţie de porumbul romînesc importat pe mare, care fiind tratat cu alcool, a permis autorului să obţină un extract de culoare roşiatică.

Aplicînd acest procedeu porumbului sănătos, extractul alcoolic prezenta o culoare galbenă ca lămîia. Dacă tratăm porumbul avariat printr-o soluţie de hidroxid de potasiu, obţinem o soluţie alcalină de culoare închisă. Cu această schimbare de culoare apare un miros intens asemănător mirosului de porumb stricat. Neutralizînd extractul astfel obținut cu acid mineral, el produce un precipitat brun închis, solubil în alcool diluat, dar insolubil în eter și în apă. Extractul roșu al porumbului stricat numit de către Lombroso uleiul roșu, este amar și insolubil în apă, dar ușor solubil în alcool și eter; lăsat mult timp în contact cu aerul se transformă într-o masă de consistență rășinoasă.

O altă substanță obținută de Lombroso prin neutralizarea extractului apos este brună-roșcată, solubilă în alcool diluat. Această soluție precipită sulfatul de cupru sub formă de flocoane verzui. (Acest fenomen nu are nimic de a face cu extractul, dar este datorit prezenței anumitor impurități accidentale.) Extractul tratat cu multă apă se descompune într-un precipitat pulverulent de culoare brună și într-o substanță care colorează apa în galben deschis. Lombroso a numit această substanță pelagrozina.

În fine, Lombroso descrie o a treia substanță de consistență uleioasă, insolubilă în apă și în alcool absolut, dar solubilă în alcool diluat și în hidroxid de potasiu și care încălzită, își pierde culoarea și se topește.

Porumbul sănătos nu conține, după Lombroso, nici ulei roșu nici pelagrozină, dar el conține o substanță uleioasă analogă aceleia descrise mai sus. Uleiul extras din porumbul sănătos prin alcool este de culoare galbenă. În porumbul sănătos, Lombroso a mai găsit încă o substanță galbenă a cărei soluție apoasă nu precipită nici cu alcool nici cu sulfatul de cupru.

Antonini a experimentat și el pe oameni, dîndu-le în același timp cu porumbul stricat carne și brînză; el susține că mulți au devenit pelagroși. Dar aci se pune o întrebare: oare din întîmplare, acești indivizi nu erau pelagroși mai dinainte și pelagra observată de Antonini în primăvara următoare nu era oare o recidivă?

Erba, cu un extract alcoolic, pelagrozina, injectat la broaște în doză de 0.5 cc a obținut o mărire a reflexelor, contracții tetanice și anestezie. Aceste fenomene au fost mai accentuate prin întrebuințarea extractelor obținute vara, decît prin întrebuințarea celor obținute iarna. La șobolani, cu același extract, dar cu o doză de 0,12 cc, el a observat torpoare, pierderea poftei de mîncare, paralizia membrelor posterioare și după cîteva ore, moartea.

Cu 0,15 cc de extract alcoolic, el a obținut moartea unui cîine în 10 ore. La cîini, în doză de 2 cc/kg, Erba a observat vărsături, contracturi ale membrelor posterioare, dilatarea pupilelor, mărirea reflexelor, dificultate în respirație, paralizie și apoi după cîteva ore, moartea. Autopsia a arătat hiperemie în creier. Tot după Erba, uleiul obținut din porumb alterat produce mamiferelor tetanos și adesea paralizie. O afirmație interesantă este că urina și sîngele acestor animale, chiar cînd ele nu mor, injectate la broaște, produc contracții tetanice.

La găini, uleiul provoacă diaree și după mai multe săptămîni mișcări coreice; injectat la șobolani în doză de 5 cc produce o scădere a temperaturii, contracții, paralizia membrelor posterioare și pierdere în greutate.

Injectînd 20 cc de ulei cîinilor, Erba a obținut după cîteva ore mai întîi contracții tonice apoi contracții clonice și pareze care totuși trec foarte repede. Extractul apos ar fi mai puțin toxic decît extractul alcoolic și s-ar obține cu el aceleași simptome și efecte ca și cu uleiul. Erba a obținut din ulei un corp analog stricninei, care injectat în doză de 2 mg provoacă după un sfert de oră contracții tetanice și după 30—40 minute, moartea animalului. Fenomenele descrise de acest autor, obținute prin injecții cu diferite extracte toxice preparate după metoda lui Lombroso, au fost obținute și de noi cu toate că ele au fost mai puțin manifeste (vezi experiențele.) Dar lucrînd după metoda noastră, noi am obținut substanțe nedescrise pînă azi, care injectate iepurilor produc efecte diferite de cele puse în evidență de experiențele lui Erba și Lombroso.

Tehnica

În acest studiu ne-am folosit de porumbul din regiunile pelagroase (județele Roman, Ilfov etc.), vizibil avariat sau sănătos în aparență. Am studiat de altfel porumbul regiunilor nepelagroase, vizibil alterat sau nu. Într-o altă serie de cercetări ne-am ocupat de porumbul avariat artificial, fie că venea din regiunile pelagroase fie din cele unde cazurile de pelagră sînt foarte rare sau necunoscute. În sfîrșit, au mai fost supuse cercetărilor ciupercile izolate de pe porumbul stricat al regiunilor foarte încercate de pelagră, și însămînțate pe mămăligă. În legătură cu această problemă, noi am mai studiat din punct de vedere toxicologic diferitele produse solubile obținute prin însămînțarea diferitelor varietăți de ciuperci *(Aspergillus* și *Penicillium)* izolate de pe porumbul avariat din diferite medii variate (cartofi, cereale, orez etc.) Metodele folosite în acest scop nu au fost totdeauna aceleași, ci au suferit unele modificări. La început ne-am servit de procedeul lui Lombroso, mai cu seamă cu titlu de control. Lombroso a descris o metodă foarte simplă prin care a reuşit să izoleze mai multe substanţe toxice direct din porumbul avariat.

Primul procedeu. De la începutul lucrărilor noastre în această direcţie, noi nu am considerat folosirea alcoolului ca un vehicul dizolvant pentru extragerea grăsimilor din porumb prin metoda lui Lombroso, ca fiind o inspiraţie fericită. Pe de o parte alcoolul nu este un mediu dizolvant pentru grăsime şi pe de altă parte, este un puternic dizolvant al multor substanţe colorante şi aproape a tuturor substanţelor toxice de natură vegetală (alcaloizi). La rîndul lor grăsimile sînt dizolvate de numeroase substanţe, astfel că grăsimile extrase prin procedeul lui Lombroso pot uşor să fie încărcate de alte substanţe accidentale sau esenţiale ale porumbului; acest lucru trebuie evitat cu multă grijă, dacă dorim să cercetăm izolarea substanţelor specifice porumbului. În această ordine de idei noi am stabilit un procedeu mai eficace pentru studiul toxicologic al porumbului.

În acest scop, noi am părăsit alcoolul ca mijloc extractiv al uleiului şi l-am înlocuit cu eter de petrol, care ni s-a părut în ocurenţă, mult mai indicat decît eterul simplu (eter sulfuric).

Pentru această extracţie noi am întrebuinţat un aparat special care permitea să se lucreze cu cantităţi mai mari decît aparatele de extracţie obişnuite. Comparat cu aparatele cu tuburi de condensaţie, acest aparat (fig. 1) are avantajul de a întrebuinţa mai puţin vehicul de extracţie, şi realizează în acelaşi timp o extracţie mai completă. Aparatul nostru face inutilă distilarea pentru a ajunge în mediul dizolvant, căci prin ajutorul unui robinet *a*, se poate întrerupe procesul de extracţie, cînd eterul de petrol a trecut în cea mai mare parte într-un vas *A*. După vărsarea extractului din flaconul *B*, vasul se adaptează din nou şi se redeschide robinetul *a*, lichidul condensat în vasul *C* revine repede în vasul *B*. Se socoteşte extracţia terminată cînd evaporaţia lichidului condensat în *A* nu mai lasă aproape nici un rest.

Aparatul nostru de extracţie este de o mare utilitate, mai ales cînd vehiculul dizolvant este foarte volatil (temperatura fierberii fiind joasă), cum este cazul cu eterul de petrol. Ne-am folosit de acest aparat în experienţele noastre. Porumbul măcinat a fost introdus în aparatul de extracţie. În vasul *B* s-a introdus eter de petrol. Încălzirea se face prin apa care se găseşte într-un pahar Berzelius *D*. După o oră de funcţionare, eterul din balonul Erlenmayer este deja colorat în galben-auriu. Continuînd a încălzi eterul de petrol, el se condensează în A și vasul se golește progresiv, astfel încît el nu mai conține decît puțin lichid de consistență uleioasă și de culoare galbenă. În acest moment se îndepărtează flacăra și se închide concomitent robinetul *a*, desfăcînd imediat balonul Erlenmayer (B). Lichidul conținut în acest balon se varsă într-o capsulă de sticlă și se lasă să se evaporeze excesul de eter. Se introduce apoi o nouă cantitate de eter în *B*, se adaptează din nou balonul și se deschide robinetul *a*. Lichidul condensat în *A* se scurge în B, colorînd eterul de petrol în galben și extracția reîncepe. Repetînd această operație de 4—5 ori obținem o extracție completă a tot ceea ce este solubil în eterul de petrol. Extracția este terminată cînd eterul din B, după o oră de funcționare a aparatului, nu mai este colorat în galben și cînd, după evaporarea cîtorva centimetri cubi pe suprafața unei sticle de ceas, nu mai rămîne aproape nici un reziduu.

Procedînd astfel cu toate soiurile de porumb, s-a obținut aceeași substanță, de consistența grăsimii de porc topită, de culoare galbenă-aurie, cu mirosul cerii de albine, de un gust ușor iute, amintind totuși gustul de porumb. Dacă se lucrează cu un porumb roșu-portocaliu, grăsimea obținută este de un galben mai închis, dar identică cu cea descrisă mai sus din toate punctele de vedere. Prin aceste experiențe credem să fi demonstrat că uleiul roșu al lui Lombroso nu este o grăsime specifică inerentă porumbului stricat în legătură cu pelagra; substanța grasă a porumbului stricat și cea a porumbului sănătos e asemănătoare. Reiese încă din aceste experiențe că substanța grasă a porumbului nu este un corp solid ci adesea un lichid; la temperatura ambiantă, un corp semilichid. Uleiurile lui Lombroso sînt amestecuri de mai multe substanțe, printre care figurează cîteodată o materie de culoare roșie. Pigmentul roșu în chestiune este insolubil în eter de petrol și prin urmare grăsimea extrasă de către acest vehicul nu prezintă colorația roșie chiar cînd porumbul întrebuințat a fost roșu. Bineînțeles nu este exclusă posibilitatea ca în anumite porumburi stricate să se găsească o substanță de culoare roșie, alături de pigmentul normal al porumbului, datorită eventual activității vitale a unui microorganism sau a unor mucegaiuri. O singură dată noi am avut în mînă un porumb în aparență sănătos, din care am extras prin *alcool* un corp de consistență uleioasă de culoare roșie-brună, care era în același timp, toxic. Dar grăsimile obținute prin eter de petrol s-au arătat toate inofensive pentru animalele de experiență, iepuri și șoareci albi.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Al doilea procedeu. Înlocuind alcoolul obişnuit prin eter de petrol şi alcool metilic pur, am reuşit pe de o parte să realizăm o degresare completă a porumbului şi pe de altă parte să izolăm grăsimile în starea cea mai pură posibilă. Extracţia s-a făcut în aparatul descris mai sus, construit şi perfecţionat de data aceasta într-un fel cu totul special. Aparatul permite o întoarcere mai regulată a lichidului în vasul *A* printr-o ramură laterală care comunică cu o alta *b* din balonul *B,* printr-un robinet, cu ajutorul unor tuburi de cauciuc.

Procedeul a fost următorul: întreg porumbul a fost tratat cu eter de petrol 2—3 zile; extracţia a fost întreruptă numai în timpul nopţii; după acest interval de timp eterul de petrol din vasul *B* s-a înfăţişat aproape liber de grăsimi. Evaporînd puţinul eter din extractul obţinut, rămîne o masă galbenă, primul extract gras, care pare să fie o grăsime predominantă în părţile superficiale ale boabelor de porumb. Temperatura de fuziune este 42°,5C. Extracţia a fost reluată cu eter de petrol după ce porumbul a fost complet măcinat şi a durat 2, 3 şi chiar 4 zile.

Extractul obţinut este de culoare galbenă mai deschis. După evaporarea eterului, am obţinut o grăsime de consistenţa glicerinei, un ulei cu un miros uşor rînced: *uleiul galben al porumbului.* După vărsarea eterului de petrol din vasul *B,* s-a scos porumbul lăsîndu-l cîteva ore într-un loc cald, pentru a-l dezbăra de restul de eter pe care-l mai conţinea. Acest porumb măcinat a fost repus în aparatul de extracţie cu alcool metilic concentrat pur. Extracţia a continuat cîteva zile, pînă ce o probă de alcool metilic din *B* nu mai lăsa nici un rezidiu după evaporare. Acest extract a fost împărţit în două. Una din părţi, cea mai mare, a fost diluată în apă distilată în 50 ori volumul său încălzită la 60°. Prin această diluţie considerabilă de alcool metilic, am obţinut o nouă cantitate de grăsime care se acumulase pe fundul vasului. După decantarea alcoolului diluat şi răcit, grăsimea s-a prins formînd o masă galbenă de consistenţa grăsimii de gîscă: este *grăsimea C.*

Evaporînd după aceea la baia marie alcoolul metilic diluat, am obţinut un extract siropos de culoare brună, adică partea solubilă în alcoolul metilic chiar foarte diluat (parte) care este solubilă şi în apă distilată: este *extractul apos A.*

Evaporînd în sfîrşit a doua parte a extractului cu alcool metilic la baia marie, pînă la epuizarea alcoolului metilic şi a apei, am obţinut o masă groasă brună închis, care tratată cu apă rece s-a dizolvat în parte: este *extractul D,* care lasă un rest insolubil brun și cu miros de clei: este *extractul E.*

Porumbul măcinat din aparatul nostru de extracție a fost separat de alcoolul metilic prin deschiderea robinetului *a.* Alcoolul metilic era complet incolor. O mică porțiune evaporată pe o sticlă de ceasornic nu a lăsat nici un reziduu apreciabil, probă că porumbul nu mai conținea părți solubile în acest mediu dizolvant. Porumbul de culoare aproape albă a fost scos din *A,* tratat cu apă rece distilată (1/2 din volumul său) și lăsat 3 zile într-un loc răcoros. După acest interval, am decantat lichidul și porumbul a fost tratat cu apă la 60° și menținut la această temperatură 24 ore.

Extractul apos obținut la rece a fost filtrat; lichidul de culoare galbenă și de reacție neutră a fost concentrat 1/10 din volumul său inițial *(extract apos F).* Acest rest solubil în apă rece și de culoare brună închis cu miros de porumb a folosit ca material pentru cercetarea eventualilor alcaloizi.

Extractul apos obținut la cald (60°C) și ținut la această temperatură 24 ore este aproape incolor, de reacție neutră. El a fost concentrat 1/10 din volumul său inițial *(extract apos G).*

Extractele apoase precum și cele obținute prin eter de petrol și alcool metilic au fost injectate în proporții crescînde iepurilor și excepțional șoarecilor albi, cînd cantitatea de extract era prea mică. Animalele au fost în prealabil cîntărite și li s-a luat temperatura. Aproape toate animalele pe care s-a experimentat prezentau după cîteva ore (6—10) după injecție o ridicare mai mult sau mai puțin mare a temperaturii. În aproape toate cazurile s-a injectat 1 cc de extract pe kilogram corp. Grăsimile de consistență semisolidă au fost introduse aseptic subcutanat (0,1 g) printr-un fel de buzunare care erau imediat închise și astupate ermetic cu un pansament de cloroform iodoformizat. Cînd temperatura animalelor avea tendința de a reveni la cea inițială, se făcea o nouă injecție cu o doză dublă și se cîntărea din nou animalul. Animalelor moarte li se făcea autopsia. Adesea în locul injecțiilor subcutanate, am făcut injecții intraperitoniale și intravenoase. Injecțiile intraperitoniale provocau moartea animalului prin peritonită. După injecțiile intravenoase, animalele mureau imediat. Pentru această rațiune ele nu au fost practicate pe scară întinsă. Scopul pe care îl urmăream era de a provoca intoxicații cronice, eventual chiar pelagroase.

Am urmat tehnica expusă aci, în tot cursul studiului toxicologic al porumbului stricat fie natural fie artificial, din regiunile pelagroase

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

şi nepelagroase. Tehnica a fost aceeaşi pentru culturile pe mediile *ad-hoc*, pentru mucegaiurile izolate din porumbul avariat şi chiar pentru porumbul în aparenţă sănătos, care a constituit un material comparativ în experienţele noastre. Numai în cazurile în care cantitatea de porumb de cercetat era prea mare noi am fost obligaţi să renunţăm la aparatul de extracţie; am întrebuinţat atunci pentru a cîştiga timp baloane mari de sticlă cu tub de condensaţie şi baia marie. Prin distilaţie, noi recîştigam apoi excesul de dizolvant.

Porumbul sănătos supus stricăciunii a fost pus în baloane sterile, muiat în apă sterilizată, astupat cu vată sterilizată şi ţinut în loc întunecos la temperatura de 20°C timp de 4—6 săptămîni. După acest timp, atît porumbul regiunilor pelagroase cît şi cel al regiunilor nepelagroase a fost găsit într-o stare înaintată de stricăciune, fiecare grăunte de porumb fiind acoperit de o floră de ciuperci şi bacterii.

În ceea ce priveşte experienţele făcute cu porumbul artificial avariat, aceste experienţe datează de mai multă vreme, pe timpul cînd metoda imaginată pentru extragerea toxinelor din porumbul avariat nu era încă pusă în practică şi pe cînd noi întrebuinţam metoda lui Lombroso cu alcool de 90° şi apă, înainte şi după extragerea alcoolică. Ele datează din 1896 şi au fost făcute în scopul de a decide dacă porumbul neavariat al regiunilor pelagroase ar da naştere la aceleaşi produse toxice ca şi porumbul avariat. Aceste feluri de porumb (10 kg de fiecare sort) au fost aşezate în vase construite special, permiţînd încălzirea cu vapori timp de cîteva zile. Prin acest mijloc de încălzire, porumbul s-a înmuiat fără însă a încolţi. Apa de condensaţie a fost culeasă şi concentrată. Ea avea o coloraţie galbenă-verde şi un puternic miros de mucegai cu o reacţiune acidă. Extractul apos a fost filtrat şi concentrat la baia marie: A' din porumbul regiunilor pelagroase şi A" din porumbul regiunilor nepelagroase. Porumbul a fost apoi tratat cu alcool (90°) şi lăsat astfel cîteva zile la 30—35° C. Apoi alcoolul a fost decantat şi concentrat prin distilare. Lichidul obţinut nu oferă nimic special. Restul din retortă în ambele cazuri a fost o masă groasă de culoare brună cu miros de mucegai, cu gust amar şi cu o reacţiune neutră (B', B").

Porumbul rămas după extracţia cu alcool a fost apoi măcinat şi din nou fiert în apă distilată. După filtrare, lichidul galben obţinut a fost concentrat la baia marie. Din probele de porumb s-a obţinut un extract de consistenţă siropoasă de culoare galbenă închis cu miros puţin pronunţat, necaracteristic şi cu reacţie neutră (C', C").

După cum se vede, nu s-a obținut prin acest procedeu un ulei propriu-zis; extractul alcoolic avea grăsime, căci tratat cu benzol, extractul benzoic era de culoare galbenă și după evaporare a lăsat o grăsime semilichidă galbenă cu gust ușor amar.

Într-o altă serie de experiențe, porumbul a fost fiert de la început în apă distilată și apa a fost tratată cu alcool de 90°. Extractele obținute nu diferă prea mult de A' și A'' și nici de B' și B''. În experiența prezentată ne-am folosit bineînțeles de martori care au primit cantități de extract de porumb sănătos întotdeauna mult mai mare (2—4 ori) decît cantitățile de extract toxic din porumbul avariat, injectate animalelor de experiență. Extracția materialului sănătos s-a făcut întocmai ca și aceea a materialului toxic.

EXPERIENȚE

Experiențe cu extractul apos din porumbul avariat

Experiența 1. S-a injectat sub pielea unui iepure negru 1 gram de extract apos. Iepurele nu a prezentat nici tulburări locale și nici generale. După trei săptămîni, moare de o septicemie accidentală cu o varietate de *Coli comunis*.

Experiența 2. Am injectat în același timp subcutanat unui iepure alb (1200 g) 2 grame din același extract. Iepurele prezenta scaune lichide, pierdea din greutate și avea aspectul suferind (stătea ghemuit în cușcă și părul era zbîrlit); moare în urma unei cașexii progresive.

La autopsie, se vede o atrofie a organelor, un exsudat în pleură și în peritoneu.

Examenul microscopic:

Ficat: vase dilatate, fără țesut embrionar, pe alocuri noduli bogați în capilare.

Intestine: lipsa vilozităților, suprafață uniformă, fără glande, acoperită de mase negricioase. Hiperemie.

Rinichii: mari vase dilatate; invazia celulelor embrionare în unele glomerule. Lipsa emboliilor.

Plămîni: vasele dilatate, alveolele comprimate, arterele foarte îngroșate, un fel de edem în jurul vaselor mici, cu o fină rețea protoplasmatică; sînt locuri unde septurile sînt îngroșate și formate dintr-un țesut bogat în celule. În interiorul alveolelor, o cantitate de epitelii umflate și vacuolate. Pe de altă parte, am observat dopuri compacte, uniform colorate în roșu, formate dintr-o fuziune de celule, cu o cantitate de granulații alveolare. Există o substanță violacee hialină, în jurul căreia se grupează fragmente celulare de diverse proveniențe.

Inima: in unele părţi ţesutul interstiţial este uşor proliferat.

Experienţa 3. Se injectează unui iepure galben-cenuşiu (1200 g) pe cale subcutanată, 3 g din acelaşi extract, în acelaşi timp cu iepurii de mai sus. Acesta din urmă prezintă o uşoară diaree, slăbiciune şi moare a 16-a zi.

La autopsie: hiperemie intestinală, conţinut sanguinolent, iar la microscop: globule roşii în materiile fecale şi în diferitele organe; nu se observă nici o leziune macroscopică apreciabilă.

Experienţa 4. Şoarece alb (19 g); i se injectează 1 gram de extract apos. Animalul moare peste noapte. La autopsie se vede hiperemie cu hemoragii intestinale.

Experienţa 5. Şoarece (16 g); i se injectează pe cale subcutanată 0,50 g de extract apos. Animalul moare după 2 zile. Nici o leziune locală sau generală, vizibilă cu ochii liberi.

Experienţa 6. Iepure negru (1100 g); i se injectează 2 g din extractul apos provenind dintr-un alt porumb avariat. Animalul moare a 11-a zi.

Examenul microscopic.

Rinichii: hiperemie, tumefacţia celulelor epiteliale cu tubii astupaţi. Nucleii nu se mai văd, alţii au dispărut, mai ales în tubii contorţi.

Ficatul: hiperemie; largi părţi necrozate în jurul marilor vase, acini necrotici cu mult ţesut embrionar, necroză de coagulare. O substanţă coagulată sub formă de focare înlocuieşte lobulii, în interiorul cărora nucleii sînt fragmentaţi. Se vede cum celulele devin palide, cum nucleii dispar şi cum pigmentul se desenează sub formă de granulaţii foarte fine.

În aceste regiuni, vasele sînt ocupate de către fibrina hialină.

Plămînii: vase dilatate, în jurul vaselor ţesut interstiţial îngroşat, bogat în celule, comprimînd alveolele. În vasele dilatate, se văd chiaguri de cristale oblonge.

Inima: fibre palide, nuclei uşor coloraţi.

Experienţa 7. Iepure pătat (800 g); i se injectează pe cale subcutanată 2 g din acelaşi extract. Moare a 9-a zi.

Experienţa 8. Iepure alb cu galben (1100 g); i se injectează 1 g şi moare a 83-a zi, în mod accidental.

Din aceste experienţe rezultă că extractul apos este cu atît mai toxic cu cît doza injectată animalului este mai mare.

Experienţe cu extract alcoolic din porumbul avariat

Experienţa 9. Iepure alb; i se injectează 5 g de extract alcoolic. Moare a 18-a zi. Autopsie: o mare hiperemie la începutul intestinului şi hemoragie intestinală.

Examen microscopic:

Ficat: ţesutul interstiţial are vasele dilatate şi înconjurate de ţesut embrionar. O masă de granulaţiuni fine, de pigmenţi, se vede în toate celulele.

Splina: prezintă o reţea alveolară, plecînd de la trabecule în ochiurile cărora pulpa splenică este compusă din mari celule cu mai mulţi nuclei, cîteodată şi granulaţiuni albastre. Celulele sînt toate degenerate. Protoplasma vacuolată şi ceea ce este mai interesant, în peretele alveolelor este o hiperemie marcată şi se observă cuiburi de mari celule, printre care unele au nucleul fragmentat, sub formă de granulaţiuni.

Rinichii : hiperemie, vase dilatate înconjurate pe alocuri de ţesut embrionar ; înşişi glomerulii sînt mai bogaţi în celule şi hiperemici, cu invazia marilor celule embrionare, mai ales în hiluri. Vasele sînt astupate printr-un fel de dopuri care amintesc emboliile microbiene, dar care sînt formaţi din granulaţiuni. Tubii contorţi sînt adesea astupaţi prin granulaţiuni sau prin celulele de descuamare.

Inima : sînt locuri unde musculatura mai palidă este disociată de ţesutul conjunctiv.

Plămînii : vasele dilatate ; în bronhii granulaţii, septurile interstiţiale îngroşate pe alocuri şi hiperemiate.

Experienţa 10. Şoarece alb (18 g) ; i se injectează pe cale subcutanată 1 g de extract alcoolic. Animalul moare a 2-a zi. Intestinele sînt hiperemiate şi materiile fecale conţin sînge.

Experienţa 11. Şoarece de 22 g. I se injectează pe cale subcutanată 1 g de extract alcoolic. Animalul moare a 3-a zi.

Experienţe cu extract apos obţinut la rece, din porumbul avariat în mod artificial

S-a injectat pe cale subcutanată :

1) Unui iepure de 1600 g cu o temperatură de 38°C, 1/1000 g din acest extract ;

2) Unui iepure cenuşiu cu alb de 1350 g cu temperatura de 38°,5 C, 2/1000 g extract şi

3) Unui iepure negru de 1850 g, 4/1000 g de extract.

A doua zi, animalul 3) a fost găsit mort în cuşcă, cu diaree sanguinolentă. Iepurii 1) şi 2) trăiau. Iepurele 2 prezenta paralizia membrelor posterioare cu o temperatură de 39°,2 şi iepurele 1) era abătut, nu mînca şi avea o temperatură de 39°,6. A treia zi, iepurele 2) care a avut dimineaţa temperatura de 36°,2, moare fără să fi prezentat diaree. Iepurele 1) continuă să trăiască încă 3 săptămîni fără să prezinte diaree. A 20-a zi are temperatură 36° ; moare a 21-a zi. Animalul a mîncat puţin, pierzînd zilnic din greutate. La moarte, el cîntărea 900 de g.

Experienţe cu extractul apos obţinut la cald (60° C), din acelaşi porumb

Acest extract s-a injectat la 3 iepuri în aceeaşi proporţie ca mai sus.

1, iepure cenuşiu cu alb, 1400 g, temperatura 38°,6.

2, iepure cenuşiu cu botul alb, 1720 g, temperatura 37°, 8.

3, iepure cu labele albe, 1600 g, temperatura 38°,5.

A doua zi iepurii 2 şi 3 au murit cu scaune diareice şi sanguinolente. Iepurele 1 nu prezintă nimic anormal în aparenţă ; temperatura lui era de 39°,8. După 4 săptămîni animalul moare foarte slab (780 g). Temperatura a fost tot timpul crescută (dimineaţa normală). La autopsie, imagini de marasm. Toată musculatura cu degenerescenţă grasă.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Experienţe cu extract alcoolic (90°) obţinut la rece

S-a injectat pe cale subcutanată la 3 iepuri, în aceeaşi proporţie ca mai sus:

1, iepure alb, 2100 g, temperatura 39°.

2, iepure negru, 1880 g, temperatura 38°,2.

3, iepure cenuşiu, 1970 g, temperatura 38°,5.

A doua zi, iepurele 3 moare fără diaree. Iepurele 2 este muribund cu paralizia membrelor posterioare şi iepurele 1 foarte abătut, nu mănîncă şi are 39°,8. A treia zi, iepurele 2 este găsit mort în cuşcă. Iepurele 1 nu mănîncă, 39°,5 temperatură. A 5-a zi iepurile 1 este mai puţin abătut, a avut scaune diareice dar nu sanguinolente. Temperatura 39°,2.

A şasea, a şaptea şi a opta zi, iepurele 1 mănîncă puţin, are uşoară diaree şi o temperatură de 39°. A zecea zi, el este mai bine şi mănîncă mai mult. După 3 săptămîni este complet restabilit şi cîntăreşte 1450 g. Temperatura 38°,6.

Experienţe cu extractul apos al porumbului stricat în mod natural

S-a injectat la 2 iepuri pe cale subcutanată:

1, iepure negru, 1850 g, temperatură 38°,1; i se injectează 0,5/1000 g de extract.

2, iepure alb, 1700 g, temperatură 38°,4. I se injectează 2/1000 g extract. A doua zi animalele trăiesc, sînt abătute, prezintă diaree nesanguinolentă; iepurele 1 are 40° şi iepurele 2, 39°,8.

A treia zi, iepurele 2 prezintă o uşoară paralizie a membrelor posterioare, cu o temperatură de 40°,2. Iepurele 1 este foarte abătut, diareea continuă, tot nesanguinolentă. Temperatura 39°,7. A patra zi, iepurele 2 moare. Iepurele 1 este foarte abătut. Temperatura 39°,6. A cincea zi iepurele 1 nu mănîncă, temperatura 39°,6. A şasea zi, temperatură 39°,2. A şaptea zi animalul slăbeşte, cîntăreşte 1510 g şi a zecea zi animalul este abătut, mănîncă foarte puţin, slăbeşte fără întrerupere; temperatura 38°,8. A 12-a zi animalul nu mai mănîncă; temperatura 37°,4. A 15-a zi animalul moare şi cîntăreşte 1150 g.

Experienţe cu extract apos din porumb avariat (judeţul Covurlui)

S-a injectat 1/1000 g la 2 iepuri. Iepurele 1, cu o greutate de 1000 g, avea temperatura de 38°,2. Iar iepurele 2, de 1600 g, avea temperatura de 39°. A doua zi temperatura a scăzut cu un grad pentru iepurele 1 şi cu un grad şi jumătate pentru al doilea, temperatură care se menţine pînă la moartea animalelor. După 3 săptămîni iepurele 1 moare şi după 6 zile moare şi iepurele 2. S-a observat în acest timp tristeţe, pierderea poftei de mîncare, tulburări nervoase şi autopsia a arătat o uşoară hiperemie a intestinului gros.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Experienţe făcute cu extract alcoolic din acelaşi porumb

S-au injectat 3 iepuri pe cale subcutanată; iepurele 1 cu o greutate de 1350 g, cu temperatura de 38°,5, a primit 2/1000 g extract. Iepurele 2, cu o greutate de 1760 g, cu o temperatură de 38° a primit 2/1000 g extract. Iepurele 3, cu o greutate de 1900 g, cu temperatura de 39°, 2/1000 g extract. După 10 zile cînd temperatura a redevenit normală, li s-a injectat din nou o cantitate de 3/1000 g extract. Cei trei iepuri erau abătuţi şi nu mîncau. 1 şi 2 au avut diaree sanguinolente.

La 10 iulie iepurele 1, temperatură iniţială 38°,5.
La 11 iulie la 6 dim. 39°; la 6 seara 39°,8.
La 12 iulie ,, 39° ,, ,, 39°,6
La 13 iulie ,, 39° ,, ,, 39°,4
La 14 iulie ,, 39° ,, ,, 39°,4
La 15 iulie ,, 39° ,, ,, 39°,5
La 16 iulie ,, 39°,1 ,, ,, 39°,1
La 17 iulie ,, 38°,9 ,, ,, 39°
La 18 iulie ,, 39° ,, ,, 39°
La 19 iulie ,, 38°,8 ,, ,, 39°
La 20 iulie ,, 38°,5 ,, ,, 38°,8
La 21 iulie ,, 38°,5 ,, ,, 38°,6
La 10 iulie iepurele 2 avea o temperatură iniţială de 38°.
La 11 iulie la 6 dim. 38°,8 la 6 seara 39°,4
La 15 iulie ,, 38°,3 ,, 38°,8
La 20 iulie ,, 38° ,, 38°,2
La 10 iulie iepurele negru cu botul alb (iepure 3) avea o temperatură iniţială de 39°.
La 11 iulie la 6 dim. 39°,6 la 6 seara 39°,9
La 15 iulie ,, 39°,2 ,, 39°,5
La 20 iulie ,, 38°,8 ,, 39°

Experienţe făcute cu extractul apos, după extragerea uleiului din porumb

S-a injectat pe cale subcutanată la 2 iepuri, 5/100 g extract; iepurele 1 galben de 1500 g şi cu o temperatură de 38°,4. Iepurele 2 alb, de 1420 g cu o temperatură de 38°,6. În primele zile, animalele erau triste, nu mîncau. Diareea era absentă. Temperatura, care în primele zile a fost mai ridicată, (39°,1 şi 39°) a revenit după aceea la normal. După 6 luni, iepurele 1 cîntărea 1500 g şi iepurele 2, 1400 g.

Experienţe făcute cu extractul apos de porumb stricat (judeţul Brăila)

S-a injectat 1 cc de extract la 3 iepuri şi 9 cc de apă distilată la un al 4-lea, pentru control.

Iepurele 1, cu o greutate de 1910 g şi cu o temperatură de 38°,5. Iepurele 2, cu o greutate de 1650 g, cu o temperatură de 38°. Iepurele 3 cu o greutate

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

de 1820 g, cu o temperatură de 37°,6 şi iepurele 4 cu o greutate de 1600 g şi cu o temperatură de 38°,2.

A doua zi, animalele erau triste, nu mîncau, temperatura era ridicată mai ales la iepurele 2. Pentru iepurele martor, temperatura a revenit la normal a 3-a zi. A doua zi, iepurele 1 şi 3 prezintă diaree, iepurele 2 de-abia în a 4-a zi. Martorul nu a avut diaree dar scaunele sînt mai puţin compacte în primele 3 zile, revenind apoi la normal. Animalele pierd în fiecare zi din greutate, astfel că după trei săptămîni pierd respectiv, 350 g, 400 g şi 280 g. Martorul cîştigă 100 g. După 5 săptămîni, iepurele 2 moare, fără simptome de paralizie. La autopsie se observă congestia uşoară a intestinului gros. Iepurii 1 şi 3 par complet restabiliţi după 27 zile. După 3 luni, animalele recîştigă greutatea iniţială.

Experienţe făcute cu extracte din porumb avariat din judeţul Vlaşca. Extract apos obţinut la rece

S-a injectat respectiv la 2 iepuri 1 cc şi 3 cc de extract: iepurele 1 alb cu 1500 g avea temperatura de 38°,4. Iepurele 2 galben, cu o labă albă, avea 1850 g şi temperatura 39°,1. A doua zi, iepurele galben moare; iepurele 1, prezintă diaree cu sînge. Moare după 10 zile. Greutatea sa a scăzut la 1280 g. Autopsia prezintă o hiperemie intestinală intensă.

Experienţe făcute cu extractul alcoolic (90°) din acelaşi porumb

S-a injectat la 2 iepuri acest extract şi la un al 3-lea iepure martor, s-a injectat extract alcoolic din porumb în aparenţă sănătos. Iepurele 1, de 1600 g are o temperatură de 38° iepurele 2, de 1450 g are o temperatură de 37°,5. Iepurele 3, de 1800 g are temperatură de 38°,3. Injecţiile au fost făcute la 1 august, la 6 dimineaţa, iar la 2 august cei 3 iepuri erau abătuţi. Iepurele 2 prezenta diaree nesanguinolentă şi o temperatură de 38°,6; iepurele 1, 39°, iar iepurele 3, 38°,5. La 3 august iepurele 2 mai are încă diaree. Iepurele 1 este abătut, mănîncă puţin şi iepurele 3 nu prezintă nimic anormal. La 4 august iepurele 2 prezintă paralizia membrelor posterioare. Iepurele 1 este abătut, nu mănîncă şi iepurele 3 nu prezintă nimic anormal. La 5 august, iepurele 2 prezintă paralizie progresivă şi temperatura a scăzut la 38°,2. La 6 august, iepurele 2 este muribund cu o temperatură de 36°,2. La 7 august, moare, pierzînd 150 g din greutate. La autopsie, se observă o uşoară hiperemie intestinală. La 10 august iepurele 1 ca şi martorul, nu prezintă nimic anormal.

Experienţe făcute cu extract apos (60°C) obţinut din porumbul în prealabil tratat cu alcool (96°)

S-a injectat la 2 iepuri, 3 doze din acest extract şi unui al treilea, martor, extract apos din porumb sănătos.

Iepurele 1 cenuşiu, 1150 g, cu o temperatură de 37°,9. Iepurele 2, negru cu alb de 1280 g are temperatură 38°,4. Iepurele 3, negru cu 1000 g are o temperatură de 38°. A doua zi, iepurii 1 şi 3 prezintă o uşoară hiperemie. Iepurele 2 este abătut și nu mănîncă. Temperatura 39°,5. A treia zi ca și în ziua precedentă, iepurele 2 are o temperatură de 39°,6. A patra zi, iepurele 1 cu o temperatură de 40° mănîncă puțin ca și iepurele 2. Iepurele 3 este bine, este sănătos. A 12-a zi, starea generală a animalelor nu s-a schimbat. Iepurele 1 și 2 slăbesc. A 20-a zi iepurele 1 și 2 slăbesc constant și la iepurele 1 se observă fenomene de paralizie ale membrelor posterioare. După 25 de zile, iepurele 1 moare foarte slăbit. Iepurele 2 cîntărește 955 g și iepurele 3, 1150 g. A 30-a zi moare iepurele 2 (marasm).

S-au făcut experiențe cu extractul apos la cald și cu un porumb foarte avariat, întrebuințînd de asemenea știuletele; porumbul era din recolta 1908 și a fost sechestrat de către subinspector sanitar, dr. Bușilă. O serie de experiențe au fost făcute cu aceste extracte de porumb (fără știulete), tratat cu antiformină diluată 1/5 și lăsat astfel cîteva zile într-un balon, agitînd din cînd în cînd; după 5 zile, presînd porumbul, se observă un miros aromatic asemănător mirosului de flori de tei. Am încercat să separăm această esență prin distilare, dar sucul obținut nu mai prezenta mirosul descris ci avea un pronunțat miros de amoniac (identificat cu reactivul Nessler). Restul din retortă, după distilare, de culoare galbenă închis a fost experimentat pe iepuri, arătîndu-se toxic, dar nu mai toxic decît extractul apos. Din contra, extractele alcoolice obținute din alcoolul în prealabil tratat cu antiformină au fost de o mare toxicitate. Din acest porumb am obținut pentru prima dată prin acid metilic un ulei roșu, care semăna cu acel descris de Lombroso sub numele de uleiul roșu al porumbului avariat.

Experiențele pe iepuri au demonstrat că nici acesta nu este toxic. Cum porumbul pe care l-am întrebuințat era de culoare galbenă închis, noi am crezut că culoarea în chestiune este datorită unui produs de reacție, care este solubil în alcool metilic și în grăsime. Extractele obținute din acest porumb fără să fie în prealabil tratate cu antiformină, au fost întrebuințate de unul din noi, în încercări de fixare, ca antigen.

Experiențe făcute cu extractul apos din știuleți

S-a injectat sub piele la doi iepuri 0,5/1000 g și 1/1000 g de extract.

Iepurele 1, cenușiu, cu ceafa albă, de 1380 g are temperatura de 38°,4. Iepurele 2, alb, de 1600 g are temperatura de 38°. A doua zi, iepurele alb moare, iar cel cenușiu este muribund. Moare seara. Animalele au prezentat diaree cu sînge. Autopsia a arătat la iepurele 2 o intensă hiperemie.

Experiențe făcute cu extractul apos obținut la rece din porumb fără știuleți

S-a injectat la 2 iepuri acest extract în dozele de mai sus. Iepurele 1, de 1800 g are temperatura de 38°,8. Iepurele 2, de 1650 g avea temperatura de 38°,2. A doua zi, iepurele 1 este puțin abătut și are 39°. Iepurele 2 are o ușoară hiperemie.

A treia zi iepurii erau mai abătuți, mîncau mai puțin dar nu aveau diaree, a zecea zi animalele erau puțin slăbite, iar a cincisprezecea zi, temperatura era normală, ca a 30-a zi animalele să revină la stadiul lor primitiv.

Experienţe făcute cu extract apos la 60°C

Iepurele 1, de 1420 g are temperatura de 37°,8. Iepurele 2, de 1650 g are temperatura de 38°,8. A doua zi, animalele erau abătute dar nu aveau diaree, temperatura era de 38°,5 şi 38°,9. A treia zi nici o schimbare, a patra zi animalele au diaree, nu mănîncă şi sînt abătute. A cincea zi, animalul 1 moare de infecţie accidentală. Al doilea este abătut şi nu mănîncă. A zecea zi slăbeşte, a 15-a zi, foarte slăbit, i se paralizează membrele posterioare, iar a 16-a zi, moare; la autopsie se constată o lipsă totală de grăsimi în ţesuturi.

Experienţe făcute cu extractul obţinut prin eter de petrol fără prealabilă extracţie cu apă (porumb nezdrobit)

S-a injectat la doi iepuri pe cale subcutanată 0,5 g şi 0,8 g de extract pe kilogram corp.

Iepurele 1, alb şi negru de 1700 g are temperatura 38°,4. Iepurele 2 alb şi cu labele negre, cîntăreşte 1350 g şi are temperatura 38°,1. A doua zi, animalele erau puţin abătute, mîncau puţin şi aveau diaree. Temperatura era de 39°,2 şi 39°,6. A treia zi animalele mîncau, temperatura 38°,8 şi 39°,6. A zecea zi animalele se simt bine, temperatura redevine normală. A 12-a zi animalele fiind complet sănătoase sînt scoase din observaţie.

Experienţe făcute cu extract de eter de petrol din porumb zdrobit

Uleiul obţinut este injectat la 2 iepuri în doză de 2/1000 g şi 1/1000 g.

Iepurele 1, alb şi negru, 1200 g, temperatura 37°,5. Iepurele 2, alb, cu 1160 g are 38°. A doua zi, iepurii nu prezintă nimic anormal. Mănîncă totuşi puţin dar nu au diaree; temperatura uşor ridicată, 38 şi 38°,4. A treia zi, idem. Aceste animale au fost observate timp de 2 săptămîni. În tot acest timp nu au avut diaree şi variaţiile de temperatură erau în limite fiziologice. Uleiul obţinut dintr-un astfel de porumb s-a arătat deci inofensiv.

Experienţe făcute cu extract prin alcool metilic după degresarea ştiuletelui cu eter de petrol. (ştiulete şi porumb zdrobit)

S-a injectat acest extract, după evaporarea cu alcool metilic la 3 iepuri, 1 cc, 1,5 cc şi 3 cc din soluţia apoasă (o parte de extract şi 2 părţi de apă distilată sterilă). Nu ne-am folosit în această experienţă de martori, pentru că nu am găsit în acea epocă a anului (februarie) ştiuleţi care să poată fi consideraţi sănătoşi.

Iepurele 1, alb, cu 1010 g are temperatura 38°,6 şi i s-a injectat 1 cc. Iepurele 2, galben, cu 1460 g are o temperatură de 39° şi i s-a injectat 1,5 cc. Iepurele 3, negru cu alb, cu 1515 g are o temperatură de 38°,2 şi i s-au injectat 3 cc. A doua zi, animalele erau foarte abătute, slăbite. Toate prezentau diaree; temperaturile erau de 40°, 40°,8 şi 39°,7. A treia zi, iepurele 1 a fost găsit paralizat; iepurii 2 şi 3 au murit cu diaree cu sînge. A patra zi iepurele 1 are 37°,2 şi a cincea zi moare. La autopsie, se constată o intoxicaţie. Aceste experienţe repetate cu doze foarte mici 0,3/1000 g şi 0,15/1000 g au arătat marea toxicitate a acestui extract; animalele mureau între 3 şi 7 săptămîni, căzîndu-le părul spre sfîrşitul bolii.

Experienţe făcute cu extract de porumb necopt şi avariat în mare parte, provenind din judeţul Roman

S-au injectat 2 iepuri cu acest extract (grăsime), obţinut prin eter de petrol din porumb nesfărîmat; martorul primeşte grăsimea extrasă din porumbul nesfărîmat sănătos, provenit din judeţul Ilfov.

Iepurele 1, alb, cu 1050 g are temperatură de 37°,4 şi i se injectează 0,5 g. Iepurele alb cu negru cu 1060 g are o temperatură de 37°,9 şi i se injectează 1 g. Iepurele 3, negru de 1110 g are temperatura 38°,4 şi i se injectează 2 g (iepure martor). A doua zi, animalele sînt abătute, mănîncă puţin şi nu au diaree. Temperaturile sînt 39°, 38°,8 şi 38°,1. A treia zi temperaturile sînt 39°, 38°,5 şi 38°,2. A patra zi ele sînt mai scăzute 38°,7, 38°,2 şi 38°. A zecea zi iepurii sînt bine, nu mai au diaree iar a 12-a zi animalele cîntăresc 1150 g, 1100 g, 1250 g, şi sînt scoase din observaţie.

Experienţe făcute cu extractul din porumb sfărîmat, tratat prin eter de petrol (ulei galben)

Iepurele negru cu laba albă are 1440 g şi temperatura 38°,5; i se injectează 1,5 g ulei. Iepurele 2, negru, martor, are 1400 g, temperatura 38°,9 şi i se injectează 3 g ulei. A doua zi, iepurii primesc cîte o nouă injecţie de ulei în doză dublă; a treia zi temperatura este de 38°,7 şi 40°,5. A patra zi, iepurele 1 moare de o infecţie fără diaree, iepurele martor rămîne sănătos în cele 2 zile următoare celei de-a doua injecţii.

Experienţe făcute cu extracte prin alcool metilic din porumbul avariat după extragerea prin eter de petrol. Martorul a primit acest extract din porumb sănătos

Iepurele 1, cenuşiu, 1310 g, cu temperatura 38°,9 este injectat cu 1,5 cc extract. Iepurele 2, negru, 1380 g, temperatura 38°,8 este injectat cu 3 cc extract. A doua zi, iepurii sînt foarte abătuţi, nu mănîncă şi au o temperatură de 40°,3 şi 39°,2. Nu au diaree. A treia zi, iepurele 1 mănîncă, precum şi iepurele 2. A patra zi, animalele stau culcate şi sînt abătute. Temperaturile sînt de 36°,5 şi 38°. A cincea zi iepurele 1 moare. Autopsia arată că moartea este datorită unei septicemii. Iepurele martor este complet restabilit şi după 3 săptămîni este scos din experienţă cu o greutate de 1450 g. Această experienţă a fost repetată pe alţi 3 iepuri, injectîndu-li-se dozele următoare pentru fiecare iepure: iepurele 1, 1,5 g, iepurele 2, 2,5 g, iepurele 3, 3,5 g şi iepurele 4 (martor), 5 g de extract prin alcool metilic din porumb sănătos.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Iepurele 1, cu o greutate de 1700 g, are o temperatură de 38°,2. Iepurele 2, cu o greutate de 1450 g, are o temperatură de 38°,5; iepurele 3, cu o greutate de 1510 g are o temperatură de 38°. Iepurele 4, (martor) cu o greutate de 1280 g, are temperatura de 38°,5.

A doua zi, animalele sînt triste, nu mănîncă şi au temperaturi ridicate: 40°, 40°,1, 40°,6 şi 39°,5. A treia zi la fel, precum şi a patra zi. A cincea zi, iepurele 2 prezintă simptome de paralizie a membrelor posterioare. Temperaturile sînt: 40°,2, 40°,4 şi 38°,5. A şasea zi, iepurele 2 moare, pierzînd 100 g din greutate; iepurii 1 şi 3 sînt abătuţi şi nu mănîncă, martorul mănîncă. Temperaturile sînt 39°,4; 38°,2 şi martorul 38°,6.

A opta zi, iepurele 1 începe să mănînce, temperatura 39°. Iepurele 3 prezintă simptome de paralizie fără diaree; temperatura 39°. Iepurele 3 este sănătos şi mănîncă, temperatura fiind de 38°,2. A zecea zi iepurele 3 moare, slăbind 200 g din greutatea iniţială. Iepurele 1 are temperatura de 39° şi martorul de 38°,3. A 15-a zi, iepurele 1 mănîncă, nu mai are diaree, temperatura 38°,5. Martorul este sănătos. A 20-a zi iepurele 1 este complet restabilit, precum şi martorul.

Experienţe făcute cu extractul apos obţinut după tratarea extractului cu o parte alcool metilic şi 10 părţi apă, concentrare ulterioară a soluţiei apoase

S-a injectat la 2 iepuri 2 cc şi 5 cc extract. A doua zi, animalele prezintă o uşoară hiperemie, absenţa diareei şi mănîncă puţin. A treia zi animalele erau bine. Timp de 15 zile, iepurii nu au avut nimic. Extractul s-a arătat inofensiv.

Experienţe făcute cu extract apos din porumb extras în prealabil prin eter de petrol şi alcool metilic

S-a injectat la 2 iepuri 2 cc şi 5 cc extract. A doua zi, animalele prezintă iepure (martor), extract preparat în acelaşi fel, dar din porumb sănătos.

Iepurele 1, alb şi negru, cu 1060 g are 39°,3. Iepurele 2, galben, de 1450 g are temperatura 39°,9. Iepurele 3, negru cu gitul alb, are 1050 g şi temperatura 38°,9 (martor). A doua zi, toate animalele erau abătute fără diaree. A patra zi, a cincea şi a şasea zi, iepurii 1 şi 2 mănîncă foarte puţin, nu au diaree, dar au temperatură ridicată. Martorul 38°,9. A zecea zi, iepurii 1 şi 2 mor (38°,8). Martorul este sănătos.

Această experienţă a fost repetată cu doze duble; animalele mureau între 10—15 zile fără a prezenta fenomene de paralizie sau de diaree. S-a injectat de asemenea şi restul extractului insolubil în apă (extras prin alcool metilic) la 2 iepuri, folosind aci un martor, căruia i s-a injectat o doză dublă, dar de extract de porumb sănătos. Animalele au supravieţuit, fără să prezinte vreun fenomen patologic.

Experienţele noastre pentru studiul toxicităţii porumbului avariat au fost limitate la iepuri şi numai rar am experimentat şi pe alte animale (cîini, şoareci, cobai). Rezultatele au fost totdeauna foarte apropiate dar nu identice.

Concluzii :

Este evident că prin studiul nostru toxicologic, am căutat mai înainte de toate să repetăm lucrările lui Lombroso în această direcţie şi ne-am folosit de indicaţiile sale în limitele posibile bineînţeles, fiindcă procedeele descrise de el sînt sumare şi lipsite adesea de amănunte absolut necesare. Nu am avut de exemplu indicaţii asupra concentrării vehiculelor pentru extract, asupra temperaturii şi duratei procesului de extracţie etc. Noi totuşi nu credem că acestor omisiuni ale lui Lombroso, ar trebui să atribuim faptul că în experienţele noastre nu am reuşit să obţinem extractele descrise, chiar atunci cînd am lucrat cu un porumb avariat al regiunilor pelagroase sau cu un porumb într-o stare înaintată de stricăciune. Mult timp, nu am putut obţine uleiul roşu din porumb, ci numai substanţe colorate, în majoritatea cazurilor în galben şi rar în portocaliu mai mult sau mai puţin închis. Impresia noastră a fost că această coloraţie a uleiului depindea de cantitatea şi natura pigmentului prezent în diferite varietăţi de porumb. Într-adevăr, uleiul extras din porumb galben deschis aproape alb, a fost de aceeaşi culoare galbenă deschis ca acel extras din porumbul de culoare galbenă închis, portocalie sau portocalie-roşiatică.

Am lucrat succesiv cu porumb avariat al regiunilor pelagroase, cu porumb în aparenţă sănătos provenit din aceleaşi regiuni şi cu porumb sănătos din regiunile nepelagroase, dar nu am putut niciodată obţine uleiul roşu al lui Lombroso. Nu am putut explica acest insucces într-alt fel, decît presupunînd că porumbul care a folosit experienţelor lui Lombroso a fost de o culoare galbenă închis, roşie-portocalie sau chiar roşiatică. Prin aceste experienţe am stabilit un fapt demn de reţinut şi anume: că porumbul avariat nu diferă esenţial din punct de vedere al grăsimilor de porumbul sănătos în aparenţă. Cu alte cuvinte, nu există grăsimi speciale ale porumbului avariat, ceea ce am bănuit încă de la începutul studiului nostru, pentru anumite motive. Grăsimile porumbului sănătos obţinute prin eter de petrol, cu toate că sînt analoge cu cele ale porumbului avariat, diferă totuşi prin culoare şi miros, miros ce aminteşte pe cel al porumbului fiert, mult mai puţin accentuat decît acela al grăsimii porumbului avariat.

Această diferenţă a fost mult mai sensibilă cînd extractele solubile precum şi cele insolubile în apă, erau de o coloraţie proaspătă, galbenă-portocalie şi roşie-portocalie. Am constatat acelaşi lucru, în ceea ce priveşte gustul şi consistenţa altor extracte ; extractele

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

din porumb sănătos aveau totdeauna un miros plăcut, un gust dulce şi o consistenţă mai solidă (temperatura de fuziune mai ridicată).

Cantităţile de extract obţinute din porumbul sănătos, mai ales prin alcoolul metilic, au fost totdeauna inferioare celor obţinute din porumbul avariat. Ele s-au arătat totdeauna inofensive pentru iepuri, provocînd cu greutate o uşoară hiperemie, chiar atunci cînd cantităţile injectate erau mari. Uleiul pur din porumbul avariat, obţinut prin eter de petrol, injectat chiar în doza de 5/1000 pe kilocorp la iepuri, găini, şoareci şi broaşte, nu produce nici un fenomen de intoxicaţie ci numai o uşoară hiperemie. Animalele nu prezintă nici o tulburare descrisă de Lombroso şi Erba ci din contra, greutatea animalelor tinere creşte, în timp ce aceea a animalelor bătrîne rămîne în limitele fiziologice.

Grăsimea obţinută din porumbul sănătos se prezintă în condiţii identice ca cea a porumbului avariat. La fel şi uleiurile extrase din porumbul provenit din diferite regiuni pelagroase sînt identice între ele. Aceste uleiuri de consistenţa uleiului de garoafă, de culoarea uleiului de măsline, cu miros pătrunzător dar caracteristic şi cu un gust plăcut, fie că sînt provenite din porumb sănătos sau avariat, au fost injectate diferitelor animale. Experienţele au arătat că aceste uleiuri sînt inofensive, chiar cînd sînt injectate în doze mari, astfel încît ele nu pot să aducă un caracter distinct între porumbul avariat al regiunilor pelagroase şi porumbul sănătos.

Uleiul roşu descris de Lombroso nu este o grăsime pură, dar conţine în soluţie un pigment roşu accidental, care nu are nici o relaţie cauzală cu stricăciunea porumbului. Extractul alcoolic al porumbului avariat conţine de asemenea substanţe toxice şi netoxice. În afară de acest ulei fiziologic, porumbul mai conţine încă o altă substanţă grasă; este grăsimea stratului superficial al grăunţelor de porumb de culoare galbenă şi care domină cînd uleiul este extras din grăuntele nezdrobit. Această grăsime se găseşte atît în porumbul avariat, cît şi în cel sănătos şi extrasă din unul sau din altul, ea nu diferă nici prin proprietăţi fizice nici prin proprietăţi biologice. Injectată animalelor, ea este inofensivă.

Există în sfîrşit, o altă substanţă mai greu solubilă în eter de petrol, dar uşor solubilă în alcool metilic, care se extrage din porumbul măcinat. Ea este de culoare galbenă-aurie, de consistenţă răşinoasă şi se întîlneşte adesea în porumbul avariat al diferitelor regiuni de cultură. Şi pentru aceste extracte, noi nu am ajuns să stabilim caractere diferite între cele obţinute din porumbul sănătos sau din porumbul avariat. Animalele cărora li s-a injectat substanța extrasă din porumbul avariat nu au murit decît după 2—3 săptămîni, prezentînd la început o ușoară hipertermie care numai rar depășea 40°. După 8—10 zile se observa tristețe, peirderea apetitului și paralizia membrelor inferioare. La autopsie, V. Babeș a constatat hiperemie intestinală și cîteodată sînge în intestinul subțire.

Animalele injectate cu extract apos obținut din porumbul în prealabil degresat cu eter de petrol și apoi cu alcool metilic au murit mai tîrziu decît cele injectate cu extracte obținute prin apă, la temperatura de 60°C. Animalele au murit fără paralizie, fără diaree, și cu o ușoară pierdere în greutate; la autopsie, viscerele s-au găsit normale.

Din acest studiu reiese deci, că substanțele toxice ale porumbului avariat sînt diferite, și că cele mai toxice sînt acele solubile în apă caldă (60°C); partea insolubilă în apă nu este totdeauna toxică. Studiul nostru pe diferite extracte de porumb avariat a arătat că substanțele toxice diferă ca fel precum și ca intensitate de efect:

1) după regiunea de unde provine porumbul, fie pelagroasă fie nepelagroasă;

2) după cum este recolta, bună sau rea (porumb copt sau verde) și

3) după gradul de avarie al porumbului.

Astfel se explică pentru ce diferiți autori care s-au ocupat cu studiul toxicologic al porumbului avariat, descriu substanțe pe care noi nu am putut să le găsim (substanța toxică a lui Lombroso; cea a lui Erba-Hanseman, analogă solaninei sau picrotoxinei etc.).

Părerea noastră este că aceste substanțe sînt cu siguranță rezultatul activității vitale a anumite microorganisme, bacterii sau mucegaiuri, și că după natura lor, variază de asemenea și efectele lor. Această diferență mai este determinată și de alte condiții, așa cum am arătat în experiențele noastre cu porumbul artificial avariat.

Extractele apoase sau alcoolice obținute din porumb (din regiuni pelagroase sau nepelagroase) artificial avariat, injectate în doze egale, au produs efecte foarte asemănătoare, dacă nu identice. În nici un caz fenomenele produse nu au fost esențial diferite de cele obținute prin extractele din porumbul avariat în mod natural.

Experiențele pe iepurii cărora li s-au injectat extracte în doze egale, de un gram pe kilocorp, au avut în ambele cazuri aceleași rezultate: moartea animalului cu simptome foarte asemănătoare cu cele descrise pentru porumbul avariat în mod natural, dar toxicitatea acestora din urmă a fost mult mai slabă.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Uşor modificate, aceste experienţe au fost repetate adesea în cursul anilor şi rezultatele au fost aproape aceleaşi. Nu este de mirare că extractele din porumb artificial avariat s-au arătat mai toxice, pentru că în acest caz starea de alterare a porumbului este mult mai înaintată (cantitatea de toxină este mai mare).

În cursul cercetărilor noastre în această direcţie, am întîlnit sorturi de porumb din care nu am putut extrage substanţe şi unul din noi (V. Babeş) a reuşit să neutralizeze efectul toxic prin ser de pelagros vindecat. Aceste experienţe de neutralizare a efectelor toxice din porumbul avariat au fost făcute în 1900 mai întîi de V. Babeş. Acest fapt este de o importanţă capitală, căci rezultă că între anumite toxine ale porumbului avariat şi pelagră există un raport de cauză la efect destul de evident; pelagrosul vindecat a cîştigat mijloace de apărare contra lor.

Cercetările lui Mario Sereni au arătat de asemenea că tratînd animalele cu doze crescînde de extract de porumb avariat, ele cîştigă o oarecare rezistenţă faţă de aceste toxine, în virtutea faptului că sîngele lor cîştigă proprietăţi antitoxice. Aceasta dovedeşte că substanţele toxice care se găsesc în porumbul avariat produc ca şi alte toxine substanţe antitoxice în organismul animal.

Dar nu s-a arătat prin aceste experienţe că astfel de toxine ar fi într-adevăr provocatoare de pelagră.

„Înainte de toate ne-am procurat mari cantităţi de extracte toxice (A. Babeş), care injectate şoarecilor, cobailor şi cîinilor, produc anumite fenomene pelagroase cum ar fi, absenţa poftei de mîncare, diaree, inflamaţiuni intestinale hemoragice, o slăbiciune generală, paralizia membrelor posterioare, convulsii tetanice şi clonice, opistotonus, afecţiuni ale pielii (mai ales descuamaţii şi căderea părului). Cum asemenea fenomene se observă de asemenea şi cu alte toxine, noi am încercat să examinăm aceste intoxicaţii, pentru a vedea dacă nu există, din întîmplare, în sîngele pelagroşilor vindecaţi, substanţe antitoxice care ar avea facultatea de a neutraliza efectul toxic, căci numai în cazul afirmativ s-ar putea stabili o relaţie între toxinele porumbului avariat şi pelagră.

Plecînd de la aceste supoziţii, noi am injectat înainte de toate, după metoda toxinelor contrabalansate, o simplă doză de toxină la un grup de iepuri, şi la un alt grup, aceeaşi doză în acelaşi timp cu serul indivizilor vindecaţi de pelagră. Am folosit în acest scop serul unei femei care a suferit de manie pelagroasă şi serul unui om care a suferit de caşexie pelagroasă înaintată şi care era pe cale de vindecare. În timp ce animalele injectate mureau la a 9-a, a 17-a sau a 20-a zi, animalele care au primit în acelaşi timp ser de convalescent, trăiau 32 pînă la 60 zile şi 2 animale au rămas sănătoase luni de-a rîndul. Pentru control, s-au injectat aceleaşi doze, în acelaşi timp cu ser de om sănătos, dar rezultatele au rămas nule. Şoarecii cărora li s-a injectat simplul extract, mureau după 12 ore chiar, cu hemoragii intestinale, în timp ce acei cărora li s-a administrat şi ser de om sănătos, trăiau 15—17 ore, iar cei care au primit toxină amestecată cu ser de pelagros vindecat au trăit 36 ore şi chiar 17 zile.

Iepurii care au primit un extract pur au murit după 9 zile cu excepţia unuia singur care slăbind din zi în zi, prezintă o pareză a extremităţilor posterioare şi o incontinenţă de urină şi de materii fecale. Doi iepuri care au primit un amestec de extract cu ser de om sănătos au murit, unul după 15 zile şi celălalt după 47 zile, într-o stare de caşexie înaintată; în ultima zi, au avut convulsii urmate de paralizii spasmodice de opistotonus. Cei doi iepuri care au primit un amestec de extract cu ser de pelagros vindecat au rămas sănătoşi, nepierzînd din greutate şi devenind rezistenţi la toxină; ei suportau doze duble fără nici un efect".

Într-o altă serie de experienţe, animalele au primit extract amestecat cu ser antidifteric precum şi cu ser de animale tuberculinizate, dar aceste seruri nu aveau nici un efect asupra puterii toxice a extractului.

Efectul toxic al grîului avariat şi al alcaloizilor cadaverici nu a fost atenuat de către serul sanguin al pelagroşilor vindecaţi.

Din aceste experienţe V. Babeş a putut să tragă următoarele concluzii:

„Este neîndoielnic că în serul pelagroşilor există o substanţă care are proprietatea de a anihila efectul toxic al extractului de porumb avariat. Aceste substanţe se pot găsi în sîngele pelagroşilor convalescenţi sau vindecaţi. Ele posedă proprietăţi specifice şi au acţiune numai asupra toxinelor provenite din porumbul avariat, dar nu şi asupra altora".

Extractele întrebuinţate în această interesantă experienţă au fost obţinute după metodele indicate de unul din noi, din porumb în stare de avarie foarte înaintată, luat de la nişte evrei, care îl conservau pentru animale.

Experienţele datează din 1898, dar de atunci nu ne-a mai fost posibil să obţinem extracte destul de puternice şi specifice ca cele

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

descrise mai sus, astfel încît chiar azi nu am mai putut ajunge la rezultatele la care eram îndreptăţiţi să parvenim.

Totuşi, aceste experienţe au dat probe serioase pentru stabilirea ipotezei zeitoxice pe o bază solidă, şi ele au toată aparenţa de a confirma o legătură cauzală între pelagră şi porumbul avariat. Dacă ele au căzut oarecum în uitare, cauza este insuficienţa metodelor pentru a se procura la discreţie toxinele puternice şi specifice provenite din porumbul avariat, căci noi înşine nu am mai fost în stare să repetăm aceste experienţe. Aceste fapte enunţate de unul din noi (V. Babeş) au fost total confirmate de Antonini şi Mariani. De asemenea lucrările lui Volpino şi Sormani confirmă specificitatea extractelor porumbului avariat în aşa fel, că această specificitate stabilită pentru prima dată de V. Babeş şi Manicatide este astăzi cu totul în afară de orice îndoială.

Ne mai rămîne numai să producem aceste toxice specifice pe o scară mare pentru a încerca să întreprindem o seroterapie sau o serovaccinaţie a pelagrei. Încercările făcute în scopul de a obţine cu toxinele maidice şi cu serul pelagroşilor o deviere a complementului au dat rezultate negative, fapt ce nu vine totuşi în contra acestei teorii, căci fixarea complementului este departe de a se produce în orice boală între serul bolnavului şi agentul patogen corespunzător.

În afara experienţelor descrise pînă aici, unul din noi (A. Babeş), în colaborare cu dr. Sion, a întreprins acum cîtva timp experiente într-o altă ordine de idei şi anume, cu scopul de a studia originea acestor substanţe toxice, puse în evidenţă în extractele de porumb avariat, în mod natural sau în mod artificial.

Atenţia noastră a fost îndreptată bineînţeles în primul rînd către această floră bogată, care se găseşte totdeauna în porumbul necopt şi prost conservat. În această privinţă studiul microscopic a arătat că în aproape toate cazurile, porumbul în chestiune permite izolarea ciupercilor (mucegaiuri), mai ales *Aspergillus fumigatus.* Ciupercile izolate au fost cultivate pe turte de porumb (mămăligă), pe cartof, pe orez, pe grîu etc. Extractele obţinute cu alcool de 90° şi cele apoase au fost apoi injectate sub pielea şi în venele iepurilor, de preferinţă în doze determinate. Toxicitatea lor variază nu numai după specia de ciupercă izolată şi după gradul de avansare al procesului de fermentaţie, dar încă după mediul de cultură şi se pare că extractele erau mai toxice cînd proveneau din ciuperci cultivate pe mămăligă.

Fenomenele de intoxicaţie ale iepurilor au fost aceleaşi ca şi cele descrise pentru porumbul avariat artificial.

Rezultă deci din aceste experienţe că în fenomenele toxice ale porumbului avariat artificial, ciuperca în chestiune participă la producerea substanţelor solubile şi că porumbul este un mediu favorabil dezvoltării acestor substanţe. Circumstanţe independente de voinţa noastră ne-au împiedicat să continuăm aceste experienţe.

C) Stabilirea prin reacţii de specificitate a raportului între pelagră şi substanţele nocive sau paraziţii porumbului avariat

Am văzut că de la începutul studiului pelagrei pînă astăzi, s-au extras din porumbul avariat numeroase specii de paraziţi şi de mucegaiuri. Rămîne de stabilit dacă vreuna din aceste substanţe toxice, sau din aceste specii bacteriene, sau din aceste mucegaiuri, poate să fie cauza pelagrei — şi care din ele, îndeosebi.

Experienţele pe animale au arătat toxicitatea unora sau a altora precum şi proprietatea lor de a provoca pe animale anumite fenomene analoge cu anumite fenomene observate în pelagră. Dar de aci şi pînă a conchide că rolul specific în pelagră este datorit lor, este o distanţă şi noi experienţe s-au impus pentru a stabili în mod indubitabil specificitatea acestor toxine şi acestor microorganisme. Unul din noi (V. Babeş) a imaginat aceste experienţe şi le-a executat cu succes, fiind promovatorul ideii existenţei în sîngele animalelor imunizate, a unei substanţe antitoxice adică a anticorpilor specifici şi susceptibili să neutralizeze toxina respectivă; prin urmare ea este capabilă să transmită imunitatea altor animale; dacă pelagra este realmente provocată de aceste substanţe specifice ale porumbului, noi am înţeles atunci că este probabil ca toxina maidică sau parazitară să poată determina în organismul care luptă cu succes împotriva acestei boli formarea unei substanţe antitoxice sau microbicide. Acest anticorp specific trebuie să se găsească în sîngele pelagroşilor vindecaţi, sau în timpul iernii la bolnavii într-o stare latentă, care poate pe de o parte să neutralizeze efectul toxinei şi pe de alta, să fixeze complementul în prezenţa antigenului respectiv.

Prezenţa de astfel de anticorpi în sîngele bolnavilor era cu atît mai probabilă, cu cît intoxicaţia prin porumb împlineşte condiţiile arătate de Erlich ca necesare formării anticorpilor. Într-adevăr Erlich a arătat că nu otrăvurile chimice, bine definite, cum ar fi alcoolul, nicotina, arsenicul şi altele, provoacă formarea anticorpilor, dar că în imunizarea antitoxică adevărată, se stabileşte o reacţie a organismului pentru toxina respectivă. Or, în pelagră substanţa presupusă provocatoare nu este bine definită chimic şi mai mult, ea nu provoacă o imunitate ci mai degrabă o sensibilizare a organismului pentru pelagră. Totuşi, introducerea dozelor crescînde a diferitelor toxine maidice în corpul animalelor, le face să cîştige o oarecare rezistenţă contra dozelor mai mari şi sîngele lor cîştigă proprietăţi antitoxice. Formarea anticorpilor în sîngele celor intoxicaţi cu porumb şi apoi vindecaţi, era deci foarte probabilă.

Înainte de toate, trebuia determinat dacă porumbul avariat din Romînia conţine substanţe toxice. V. Babeş examinînd mai multe extracte preparate de către A. Babeş, a obţinut efecte toxice pentru animale. După aceasta, el a făcut cu d-şoara Manicatide şi cu dr. Buşilă experienţe destinate să stabilească legăturile ce există între pelagră şi substanţele toxice sau paraziţii porumbului avariat, adică să stabilească dacă sînt raporturi de specificitate între aceste substanţe toxice sau aceşti paraziţi şi pelagra.

Cercetarea anticorpilor specifici a fost făcută după trei metode:

1) Metoda de neutralizare a toxinelor extrase din porumbul infectat cu paraziţii respectivi, prin anticorpii specifici presupuşi în sîngele bolnavilor de pelagră vindecaţi temporar sau definitiv (V. Babeş în colaborare cu d-şoara Manicatide).

2) Metoda aglutinării paraziţilor cultivaţi, cu serul bolnavilor sau al vindecaţilor de pelagră (V. Babeş în colaborare cu V. Buşilă).

3) Metoda lui Bordet şi Gengou a fixării complementului prin serul bolnavilor de pelagră, în prezenţa antigenelor preparate din porumb infectat cu paraziţii respectivi sau din cultura lor prin extragere cu apă, cu alcool sau cu eter şi prin emulsia culturilor în ser fiziologic (V. Babeş, în colaborare cu V. Buşilă).

4) Reacţia lui Abderhalden la pelagroşi (cu H. Ionescu).

1°) *Încercări de neutralizare a efectelor toxice ale extractelor din porumb avariat, cu serul pelagroşilor vindecaţi* (V. Babeş şi Manicatide)

Prima serie de experienţe întreprinse pentru a cerceta anticorpii specifici a fost cea destinată să stabilească dacă sîngele pelagrosilor sau al celor recent vindecaţi de anumite accidente pelagroase, nu ar conţine o substanţă care să neutralizeze efectele toxice ale extractului de porumb avariat.

Richet şi Héricourt în 1889 au observat că acei cîini vindecaţi mai înainte de un stafilococ particular, conţin în sîngele lor o substanță capabilă să prevină alți cîini de efectul acestui microb.

V. Babeș în același an, puțin timp după acești autori, căutînd să modifice tratamentul pasteurian al turbării prin care se introduce în organism o soluție virulentă care ar putea deveni nocivă organismului, a arătat că în sîngele animalelor imunizate se găsește o substanță antitoxică, care ar putea să transmită imunitatea altor animale. El arată în același timp că serul animalelor sau al oamenilor imunizați, amestecat cu virus rabic, neutralizează virusul. De-abia mai tîrziu, Behring (1890—1892) a stabilit imunizarea pasivă contra toxinei difterice și tetanice.

În urma unor circumstanțe inexplicabile acest principiu a rămas cunoscut sub numele de legea lui Behring, cu toate că el a fost observat mai înainte de Richet-Héricourt, formulat și demonstrat și în eprubetă de către V. Babeș, înaintea lui Behring.

Experiența 1. Bazat pe acest principiu am injectat sub pielea unui iepure de 1332 g, 2,50 g de extract alcoolic, a 6 varietăți de porumb alterat și unui alt iepure de 1256 g, 2,50 g din același extract împreună cu 2,50 g ser de la o bolnavă care a avut o manie pelagroasă de care s-a vindecat de 5—6 zile. Primul iepure a slăbit repede și a murit de cașexie a 19-a zi. Al doilea iepure a trăit 32 zile fără să fi prezentat nici o tulburare aparentă pînă în ajunul morții sale cînd a apărut o paralizie spastică a membrelor posterioare, apoi a membrelor anterioare și animalul a murit în opistotonus. La autopsie: congestia meningelor, hiperemie cerebrală. Însămînțările făcute din organe au rămas sterile.

Experiența 2. Unui iepure de 1340 g i se injectează sub piele 2,50 g din același extract alcoolic și altuia de 1315 g, 2,50 g din același extract împreună cu 2,50 g ser de la aceeași femeie. Primul prezintă fenomene de neliniște, o mare agitație, urmată de convulsii. Moare după 21 zile. Al doilea supraviețuiește.

Experiența 3. Unui iepure de 1215 g i se injectează pe cale subcutanată 2,50 g din același extract alcoolic și 2,50 g ser de bolnav, care se restabilise după o stare înaintată de cașexie pelagroasă. Iepurele a trăit 2 luni fără tulburări apreciabile; moare apoi brusc. La autopsie nu se găsesc leziuni.

Experiența 4. 3 șoareci sînt injectați pe cale subcutanată.

a) șoarece de 18 g primește 1 g de extract alcoolic și 1 g de ser de la o femeie sănătoasă (din cordonul ombilical),

b) șoarece alb de 18 g primește 1 g extract alcoolic,

c) șoarece alb de 17 g primește 1 g de extract alcoolic și 1 g de ser de la o femeie vindecată de manie pelagroasă.

Șoarecele a moare după 15 ore.
Șoarecele b moare după 22 ore.
Șoarecele c moare după 36 ore.

Experiența 5. a) Unui șoarece alb de 17 g i se injectează sub piele 1 g de extract alcoolic și animalul moare în primele 12 ore.

b) Un alt şoarece alb primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser normal şi moare după 17 ore.

c) Un alt şoarece alb de 17 g primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser de bolnav care s-a restabilit de o caşexie pelagroasă: animalul trăieşte 17 zile.

Experienţa 6. a) Un iepure de 1300 g este inoculat pe cale subcutanată cu 2,50 g de extract alcoolic. După 2 zile, pierde în greutate ajungînd la 1120 g şi după 7 zile la 740 g. Moare a 9-a zi.

b) Un iepure alb de 1380 g primeşte 2,50 g extract alcoolic şi 2,50 g ser normal. Se emaciază, blana se rarifică şi moare după 37 zile.

c) Se injectează unui iepure alb de 1100 g, 2,50 g extract alcoolic şi aceeaşi doză de ser de la o femeie vindecată de manie pelagroasă. Animalul supravieţuieşte.

Experienţa 7. a) Un iepure negru este injectat cu 2,50 g extract alcoolic; el pierde în greutate şi după 5 zile prezintă paralizia membrelor.

b) Un alt iepure negru este injectat cu 2,50 g extract alcoolic amestecat cu aceeaşi cantitate de sînge provenit de la un pelagros înaintea părăsirii spitalului cu diagnosticul, „vindecat". Animalul supravieţuieşte.

Rezultă din aceste experienţe că anumite extracte toxice de porumb avariat pot fi contrabalansate de către serul sanguin al pelagroşilor vindecaţi. Animalele injectate simultan cu extracte toxice şi cu ser de acest fel rămîn în viaţă sau mor mult mai tîrziu decît animalele intoxicate, care nu au primit ser. Experienţele nu au putut fi continuate, din cauza lipsei de extracte maidice suficient de toxice pe care nu le-am mai putut obţine.

2°) *Metoda aglutinării* (V. Babeş şi V. Buşilă)

Cercetarea aglutininelor în sîngele bolnavilor a fost al doilea mod de a demonstra existenţa anticorpilor specifici. În acest scop am întrebuinţat serul provenind de la 12 pelagroşi ce prezentau diferite forme acute sau cronice ale bolii. Am întrebuinţat următoarele culturi:

a) Culturi de bacterii provenind de pe suprafaţa pielii şi din intestinul pelagroşilor.

b) Culturi de bacterii aparţinînd seriei coli-tifici izolaţi din organe, materiile fecale sau urinile indivizilor morţi de pelagră.

c) Culturi de microbi (coci, bacili, streptococi şi un microb analog *Bacterium maidis*, cultivate pe suprafaţa porumbului mai mult sau mai puţin avariat precum şi culturi de *Bacterium maidis* din colecţia Kral).

d) În sfîrşit amestecuri din aceşti microbi.

Nici unul din aceşti microbi şi amestecuri de microbi nu a fost aglutinaţi de serul a 6 pelagroşi.

e) Culturi de ciuperci (*Aspergillus, Penicillium* şi alţii) cultivate din porumbul avariat precum şi *Aspergillus Sion,* cultivat în porumbul avariat, în sfîrşit culturi de *Aspergillus,* de *Penicillium* etc., procurate din colecţia Kral.

Rezultatul este negativ cu 12 seruri, numai cîţiva bacili din seria coli-tifici obţinuţi din materiile fecale diareice ale pelagroşilor au aglutinat puţin fără să depăşească mult aglutinarea produsă de serul normal (1/20—30). (De altfel aceşti bacili nu au dat reacţia Bordet-Gengou).

3°) *Experienţe pentru cercetarea anticorpilor specifici în sîngele pelagroşilor prin metoda lui Bordet-Gengou, cu fixarea complementului* (V. Babeş şi V. Buşilă)

Pentru a pune mai bine în evidenţă prezenţa anticorpilor specifici în sîngele pelagroşilor, am întreprins o altă serie de experienţe prin metoda fixării de complement a lui Bordet-Gengou [1]). Am întrebuinţat ca anticorp serul a 38 de pelagroşi cu forme cronice ale bolii şi antigene preparate, fie din substanţele extrase din corpul bolnavilor (dejecţii, urină, piele), fie din porumbul infectat de diferiţi paraziţi, fie din culturi de diferiţi paraziţi ai porumbului, fie în sfîrşit din culturi de diferiţi microbi şi ciuperci, de la pelagroşi (streptococi diferiţi, bacili din seria tifo-coli, izolaţi din intestinul şi urina pelagroşilor) şi din porumbul stricat al regiunilor pelagroase.

1) 3 varietăţi de *Aspergillus* patogen, izolaţi din porumbul avariat.

2) Varietăţi de *Penicillium.*

3) *Bacterium maidis.*

4) Bacterii, precum şi extracte făcute direct din porumbul avariat.

5) Streptococi cultivaţi de pe plăgile, organele şi intestinele pelagroşilor.

Microbii şi ciupercile menţionate au fost folosite ca antigene, fie în emulsii de cultură, fie în extracte eterice, fie în emulsii, fie în extracte eterice apoase, fie în sfîrşit în soluţii în antiformină, neutralizate prin acid sulfuric.

---

[1]) Aceste reacţiuni au fost efectuate nu numai după metoda originală Bordet-Gengou dar şi după cea indicată de Bauer-Hecht şi perfecţionată de Buşilă, prin introducerea titrajului prealabil al hemolizinei naturale a serului căutat, în vederea recunoaşterii exacte a indicelui hemolitic al acelui ser; fără aceasta metoda nu se putea aplica decît la foarte puţine seruri şi dădea rezultate nesigure. După comunicarea acestui procedeu la Societatea biologică, acesta a fost admis în mai multe laboratoare (ca la Inst. Pasteur) şi aplicat atît metodei Bauer-Hecht, cît şi celei originale Bordet-Gengou.

Din porumbul regiunilor pelagroase, noi am întrebuinţat ca antigen diferite extracte obţinute de unul din noi, unele solubile, altele insolubile în eter de petrol.

Aceste extracte erau în parte toxice pentru animale, provocînd iritarea pielii şi căderea părului. Am mai încercat încă 2 feluri de uleiuri roşii toxice, extrase din porumb sănătos şi porumb stricat.

Din scaunele bolnavilor am făcut extracte apoase şi din sînge extracte eterice. Ca antigen martor, am întrebuinţat culturi de diferite varietăţi ale bacilului *Coli communis*, de streptococi piogeni şi lecitină.

Ca ser de control, am întrebuinţat serul normal şi serul sifilitic. În tabloul următor am rezumat experienţele noastre:

Nr. experienţei	Nr. şi specificarea cazuri examinate	1–38	normal	normal	normal	sifiltic
1	ser pelagros	02	,,	,,	,,	,,
	extr. de urină	02	,,	,,	,,	,,
	alexină cobai 1/10	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	glob. berbec 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
2	ser pelagros	02	,,	,,	,,	,,
	extr. urină	02	,,	,,	,,	,,
	alex. cobai 1/10	01	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	glob. berbec 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
3	ser pelagros	02	,,	,,	,,	,,
	extr. ap. diar. pelagr.	02	,,	,,	,,	,,
	alex. cobai 1/10	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	glob. berbec 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
4	ser pelagros	02	,,	,,	,,	,,
	extr. eter. diaree	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	glob. berbec 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(continuare)

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1–38	normal	normal	normal	sifilitic
5	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric din pielea de pelagros	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
6	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de ulei roșu din porumb avariat	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
7	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de ulei roșu din porumb sănătos	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ		,,	,,	,,	,,
8	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract porumb infectat cu *Aspergillus fumigatus*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	apă	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ		,,	,,	,,	,,
9	ser	01	,,	,,	,,	,,
	extract de porumb I	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
10	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract de porumb II	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(continuare)

Nr. experienţei	Nr. şi specificarea cazuri examinate	1—38	normal	normal	normal	sifilitic
11	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric de *Aspergillus fumigatus*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
12	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric *Aspergillus fumigatus*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
13	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric de *Penicillium glaucum*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	reg. negativ	ac				
14	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric de *Aspergillus fumigatus Sion*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
15	ser	02	,,	,,	,,	,,
	soluţie de *Aspergillus fumigatus* în antiformină	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
16	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de *Aspergillus fumigatus*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^0/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(continuare)

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1—38	normal	normal	normal	sifilitic
17	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie culturi a unei bact. din materii fecale pelagroase	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
18	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de de culturi de bac *Coli comunis* din fecale normale	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	serv. fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
19	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsii de cult. de bac. *coli* din fecale de pelagroși	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	ac	,,	,,	,,
20	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsii de cult. de bacili din scaunele pelagroșilor	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
21	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de culturi de bac. din pielea pelagroșilor	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{90}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
22	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract de inimă de cobai	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5%	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(continuare)

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1—38	normal	normal	normal	sifilitic
23	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract de ficat sifilitic	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
24	ser	02	,,	,,	,,	,,
	lecitină	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser. fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
25	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de *Penicillium glaucum*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
26	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric de *Bact. maidis*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
27	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie streptococ cultivat din sînge pelagros acut febril	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
28	ser	02	,,	,,	,,	,,
	culturi din flictene pelagroase	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. $9^{0}/_{00}$	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

(continuare)

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1—38	normal	normal	normal	sifilitic
29	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emulsie de *Bact. maidis*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
30	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract alcoolic de *Aspergillus fumigatus Tes.*	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
31	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract eteric din cărbunele porumbului	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser. fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
32	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extract apos din cărbunele porumbului	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
33	ser	02	,,	,,	,,	,,
	extr. eter. cult. bacil	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule 5 %	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,
34	ser	02	,,	,,	,,	,,
	emuls. cult. T	02	,,	,,	,,	,,
	alexină	1	,,	,,	,,	,,
	hemolizină	1	,,	,,	,,	,,
	globule	1	,,	,,	,,	,,
	ser fiz. 9‰	1,6	,,	,,	,,	,,
	rez. negativ	ac	,,	,,	,,	,,

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

IV

ANATOMIA PATOLOGICĂ

. . . .

LEZIUNI MACROSCOPICE ÎN PELAGRĂ

Pelagroşii pot muri în diferite stadii ale bolii sau în urma anumitor complicaţii, aşa încît cadavrele se prezintă cu leziuni şi aspecte variate. Noi nu am văzut aşa-zisul tifos pelagros şi cazurile mortale chiar în stadiile acute ale maladiei sînt rare. Majoritatea pelagroşilor mor cu forme cronice de pelagră. În cîteva cazuri, am examinat pelagroşi care s-au sinucis, dar ei nu prezentau leziuni acute. Numai prin biopsie sau prin examenele ulcerelor, a secreţiilor sau ale sîngelui, noi am putut să ne procurăm material proaspăt de pelagros. Majoritatea cadavrelor de pelagroşi provin deci din cazuri cronice sau asociate cu alte boli. Cum cauza obişnuită a morţii este o boală mintală cu complicaţiile sale, autopsiile de pelagroşi se fac cel mai adesea în spitalele de boli mintale. În aceste cazuri avem de a face cu manie, cu stări de iritaţie sau de degenerescenţă, sau cu paralizii. Cadavrele sînt de obicei foarte slăbite, cu toate că se întîlnesc cîte unele în bună stare de nutriţie (acei care au murit de maladii intercurente). Ceea ce atrage atenţia este mai ales coloraţia închisă a părţilor bine delimitate, care sînt expuse razelor solare. Constatăm apoi, ca de altfel şi în alte boli degenerative, leziuni trofice, mai ales leziuni intense de decubit care adesea trebuie considerate ca o cauză determinantă a morţii. Pielea părţii afectate se prezintă sub un aspect foarte variabil, după gradul şi natura leziunilor. Adeseori, leziunile sînt puţin pronunţate şi se mărginesc la o pigmentare, care este mai pronunţată la limita între părţile expuse şi cele acoperite. Părţile descoperite arată cîteodată o tendinţă la descuamare şi la cicatrizare. Pielea este subţire, lucitoare, mai mobilă, zbîrcită, plastică (fără elasticitate). În alte cazuri, ea este tumefiată şi întărită.

În cazurile foarte vechi, pielea devine cicatriceală, leucodermică în părţile expuse soarelui, în timp ce o zonă mai largă în jurul părţilor decolorate este brună închis. Dermul şi ţesutul subcutanat sînt adesea atrofiate. Musculatura, mai ales muşchii mici ai mîinii şi ai picioarelor sînt atrofiaţi şi prezintă diverse degenerescenţe. Ei arată adesea palizi, alteori de un brun-închis şi elasticitatea lor a dispărut;

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

adesea ei sînt plastici, lucitori și ceroși. Nu am putut constata leziuni musculare în raport cu poliomielitele, așa cum s-a descris.

În multe cazuri de pelagră, oasele prezintă cel mai mare grad de slăbiciune și cu o mare friabilitate, mai ales a coastelor. Acesta nu este numai rezultatul unei atrofii simple, dar în cîteva cazuri noi am constatat o proliferare chiar a măduvei în detrimentul substanței osoase, în așa fel încît substanța compactă este înlocuită prin substanța spongioasă, cu măduvă de culoare roșie. În aceste cazuri, oasele afectate (craniu, coaste, stern și altele) prezintă între substanța compactă și cea spongioasă un țesut particular moale, osteoid, producînd o îngroșare a osului.

Tubul digestiv prezintă adesea leziuni destul de caracteristice.

Buzele prezintă cîteodată descuamații, îngroșări și crăpături adesea sîngeroase. Limba are adesea epiteliul îngroșat și aspect de piele de crocodil, cu crăpături cîteodată sîngerînde, cîteodată ulcerante. Adesea ea este leucoplazică. Se găsește de asemeni o îngroșare și o descuamare cu eroziuni, în esofag.

Mucoasa stomacală este aproape totdeauna lezată, îngroșată, mamelonată, cu mici ulcerațiuni sau eroziuni hemoragice. Este de la sine înțeles că aceste simptome depind de vechimea cazului. În cazurile acute se întîlnește un edem acut al farinxului, cu eroziuni hemoragice și cu mici ulcerații acoperite de exsudate fibrinoase, în timp ce în cazurile cronice, mucoasa este atrofiată, negricioasă și netedă.

Intestinele sînt de obicei contractate pe toată întinderea lor. În multe cazuri, chiar și lungimea intestinelor este mai redusă decît în stare normală (probabil stări hipoplazice). În cazurile acute se observă cîteodată o enterită cu hiperemie și edem pronunțat al mucoasei, începînd de la duoden pînă la rect. Cîteodată plăcile lui Peyer sînt ramolite sau întărite, ele fiind sediul ulcerațiilor cronice. Mai frecvente sînt mici ulcerațiuni, mai degrabă de natură catarală și se întîlnesc de preferință în intestinul gros. Aci se găsesc adesea modificări profunde inflamatorii și degenerative care pot să semene cu leziuni dizenterice. În alte cazuri de emaciere pelagroasă am găsit o atrofie foarte pronunțată a intestinului, pigmentația mucoasei și mici ulcerații cronice sau cicatrice foliculare, prezentînd aspect de leziuni vindecate. În totalitatea lor, aceste leziuni intestinale, prin întindere și prin intensitate, au un caracter destul de special.

Putem menționa încă, că asociația acestor leziuni cu tuberculoza adică tuberculoza intestinului gros cu ulcerații este de ajuns de frecventă şi grăbeşte terminarea vieţii bolnavului. În cazurile acute, ficatul este adesea mai hiperemiat şi prezintă infiltraţiuni grăsoase. În cazurile cronice, el este mărit, de consistenţă mai dură, dar fără a fi granulos. Adesea, are un aspect gras. Este sigur că în cazurile de febră sau de infecţii secundare, întîlnim un ficat tumefiat şi flasc, dar fără să constatăm cazuri de degenerescenţă grăsoasă.

Vezicula biliară şi bila nu prezintă nimic special.

În pancreas nu am găsit nimic particular, în afară de faptul că el este mai hiperemic, în cazurile acute.

Aparatul respirator este relativ puţin alterat, mai ales în cazurile acute. În cazurile cronice se întîlneşte tot cortegiul leziunilor pulmonare: bronşită, enfizem, pigmentaţii, atelectazii, carnificaţii, precum şi edem pulmonar acut sau cronic, şi întreaga serie a acestor stări hipostatice. Pneumoniile lobare şi lobulare care se întîlnesc în pelagră nu par să aibă nimic caracteristic. Totuşi, la indivizii caşectizaţi, pneumonia francă nu se dezvoltă, cu toate că se găsesc mulţi pneumococi; dar nu avem de a face cu formele adinamice ale pneumoniei şi cu îngroşarea splinei, aşa cum a constatat Ziemssen. Tuberculoza pulmonară este foarte frecventă în aceste cazuri, dar noi nu am putut constata o mai mare virulenţă a bacilului tuberculozei, aşa cum au descris alţi autori.

În multe cazuri de moarte, datorită degenerescenţei şi slăbirii, se întîlnesc pneumonii prin corpuri străine, pneumomalacie şi chiar gangrenă, abces etc. Din cercetările noastre, în pelagră, vasele mari sînt adesea modificate. Anumite vene mari sînt dilatate, şi mai ales în cazuri de leziuni acute, se întîlneşte o hiperemie a organelor.

Dar leziunile cele mai importante sînt cele ale *arterelor mari*. Este foarte adevărat că se întîlnesc cîteodată cazuri de pelagră fără leziuni de artere, dar în urma cercetărilor noastre, trebuie să afirmăm că se întîlnesc foarte des la pelagroşii încă tineri, morţi de o pneumonie cronică, cu sau fără leziuni mintale, o aortă foarte ateromatoasă sau scleroasă, care nu corespunde deloc cu vîrsta individului; în aceste cazuri nu am putut constata nici sifilis şi nici alcoolism, fapte ce ar fi putut explica aceste leziuni ale arterelor.

Leziunile au totuşi ceva caracteristic; se găseşte într-adevăr o ateromatoză cu pierdere de substanţă sau o scleroză înaintată cu calcifieri şi tumefacţii scleroase şi cîteodată cu o strîmtorare a vasului, în aşa fel încît noi nu ezităm să considerăm această leziune ca o leziune caracteristică şi în concordanţă cu leziunile importante ale celor mai mici artere.

Leziunile inimii trebuie să fie şi ele importante, dacă considerăm simptomatologia bolii. Valvulele aortice sînt adesea îngroşate şi scleroase. Dar leziunile cele mai importante sînt în miocard. Într-adevăr, în cazurile febrile şi acute, ca şi în formele cronice, găsim o flasciditate şi o decolorare a fibrelor musculare. În general miocardul este brun, mai flasc, ventriculul stîng de obicei dilatat, şi musculatura arată o marmorare cu pete galbene şi cu părţi fibroase. Nu rareori se întîlnesc cazuri în care miocardul prezintă caracterele unei miocardite pronunţate. În alte cazuri, întîlnim o hipertrofie asociată cu o degenerescenţă şi în sfîrşit, în cazurile de slăbiciune avansată, putem vorbi de o adevărată atrofie brună a miocardului.

Organele hematopoietice prezintă de obicei leziuni atrofice. Astfel splina este adesea mai mică, violacee sau roşie închis, cu capsula şi trabeculele îngroşate. Se găsesc de asemeni cîteodată îngroşări ale capsulei ficatului şi ale anexelor sale.

În cazurile acute, septice, ce produc o stare de caşexie acută, splina este de obicei mărită, îngroşată.

Ganglionii limfatici nu prezintă de obicei leziuni, cel puţin la adulţi, în timp ce la copii, ei sînt tumefiaţi şi cîteodată tuberculoşi. Am văzut cazuri de *tabes mezeraicus*, cu mase cazeoase şi topite; în aceste cazuri se găseşte cîteodată o adevărată stare limfatică, cu o oprire în dezvoltarea organelor şi într-un caz, noi am constatat şi hipertrofia timusului.

Rinichii sînt mai hiperemiaţi în cazurile acute. În cazurile cronice, cu slăbire generală, întîlnim atrofie. Cîteodată sînt granuloşi. Capsula se desprinde greu, se întîlnesc destul de des leziuni de ateroscleroză renală, mai rar o scleroză atrofică a rinichilor cu arterioscleroză. Arterele sînt adesea mai evidente pe secţiunile cercetate, venele mici sînt dilatate şi se întîlnesc mici chişti. În alte cazuri, avem din contra o hipertrofie a rinichiului, capsula se desprinde uşor. Suprafaţa de secţiune a substanţei corticale este mai largă, palidă, friabilă. În cazurile avansate, se poate găsi cîteodată chiar un rinichi normal dar foarte anemiat.

Celelalte părţi ale sistemului urogenital, în general nu prezintă leziuni. Totuşi, se poate observa la femei precum şi la bărbaţi, o hipogeneză a aparatului genital, cu uter, ovare şi testicule infantile.

Capsulele suprarenale sînt puţin alterate. Se poate spune că partea corticală conţine mai puţină substanţă grasă, organul şi mai ales stratul reticular este de obicei foarte pigmentat. În unele cazuri se constată o induraţie difuză a ţesutului conjunctiv, mai ales retro-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

peritonial sau o pigmentaţie a anumitor organe cum ar fi inima, capsulele suprarenale, cu sau fără atrofia acestor organe. Nu este îndoielnic că induraţia şi pigmentaţia pot surveni în cazurile cînd splina este foarte mare din cauza malariei, care coincide adesea cu pelagra. Dar considerînd pigmentaţia închisă a pielii expusă la soare a bolnavilor pelagroşi, se poate presupune că aceste pigmentări ale organelor interne sînt proprii bolii.

Găsim într-adevăr cazuri frecvente cu o pigmentaţie intensă unde splina este mică. Mulţi pelagroşi sînt sifilitici şi prezintă evidente leziuni sifilitice.

Se constată apoi, spre sfîrşitul vieţii bolnavului, mari leziuni de tuberculoză şi adesea diferite degenerescenţe (amiloide) a diverselor organe. În alte cazuri, vedem pelagra asociată cu stări infecţioase, septice, plecînd de la eritemul bulos sau flegmonos, la abcese, la infecţii generalizate sau diateze hemoragice etc.

Sistemul nervos. Majoritatea autorilor constată procese iritative acute sau cronice, în creierul şi meningele pelagroase. Personal, am întîlnit de obicei o îngroşare difuză sau pete lăptoase a piei-mater precum şi un edem cerebral, parţial sau general. În cazurile combinate cu scorbut, am găsit echimoze şi chiar hemoragii în creier, complicate cîteodată cu mici focare de ramolisment. Se găsesc în meninge ca şi în piele, pigmentări pronunţate. Am văzut cazuri de osificaţie parţială şi de aderenţe a meningelor la creier şi la măduvă, chiar la indivizii tineri. Într-un singur caz de manie pelagroasă cronică cu paralizie, am constatat o meningoencefalită cronică pronunţată, cu aderenţe în regiunea lobului frontal.

Cîteodată întîlnim o adevărată atrofie a creierului, cu edem meningeal şi hidrocefalie intensă. Vasele prezintă o uşoară scleroză. Dacă examinăm creierul mai de aproape, găsim o atrofie a substanţei corticale, combinată cu o induraţie difuză a ţesutului. Într-un cuvînt, sînt modificări aproape constante. Putem totuşi să spunem că leziunile cele mai pronunţate, le-am întîlnit în lobul frontal. De asemeni, am întîlnit aderenţe mai puternice între creier şi meninge, cu o îngroşare, o scleroză şi un edem al meningelor, precum şi o stare ciuruită a substanţei albe. Se văd aci, mai ales la suprafaţa creierului, hemoragii, chisturi hemoragice sau pigmentări în urma hemoragiilor. Măduva prezintă aproape aceleaşi leziuni, dacă nu chiar mai pronunţate. Îngroşarea şi pigmentarea meningelor aci, este foarte marcată. Substanţa nervoasă este de o consistenţă foarte diferită în diversele ei părţi. Se observă microscopic scleroză sistematică sau în focare; alături de ea există focare de ramolisment. Canalul central este adesea obliterat și noi am întîlnit atrofii și scleroze în regiunea rădăcinilor posterioare.

Pentru a arăta particularitățile leziunilor din măduvă, noi putem să descriem secțiunile colorate după metoda Weigert și observate cu ochiul liber. În timp ce în unele secțiuni transversale se găsesc leziuni exogene ale măduvei, în altele găsim scleroza fasciculelor piramidalilor încrucișați și ai celor posteriori. În sfîrșit, pe alte secțiuni ale aceleași măduve, leziuni exogene sau leziuni care se întind aproape integral pe cordoanele posterioare; în alte cazuri, zonele radiculare anterioare și ale lui Lissauer precum și fasciculele cerebeloase directe sînt mai alterate. Am constatat adesea focare de scleroză, de degenerescență, și indurația ganglionilor spinali. În sfîrșit, se găsesc leziuni a coloanelor lui Clarke, care nu au fost semnalate de către alții. Noi credem că toate aceste leziuni depind pe de o parte de leziunile primitive ale meningelor și de acele ale măduvei, pe de altă parte. Am desenat astfel, în fig. 14 din planșa I leziunile scleroase în parte sistematizate ale măduvei, într-un caz de manie pelagroasă, cu paralizie. Vedem în regiunea cervicală, un focar de scleroză, care provenind de la periferia posterioară dreaptă produce o atrofie și o retracție a acestei regiuni.

Mai există încă în tot lungul măduvei o degenerescență și o iritație a periferiei, care pătrunde pe alocuri în profunzime sub formă de scleroză, prezentînd adesea focare triunghiulare infarctiforme. Această pătrundere de leziuni periferice se produce cel mai des la nivelul cordoanelor laterale și posterioare; noi nu ne îndoim că ele ar fi de origine meningeană vasculară. În aceste cazuri, într-adevăr, meningele erau foarte îngroșate, indurate, foarte pigmentate și puternic aderente măduvei. Este evident că dacă se ia în considerare marea extensie a sifilisului, mai ales în regiunile unde bîntuie pelagra, atunci trebuie să admitem că astfel de leziuni de meningoencefalită și scleroză, sau numai o parte dintre ele, pot fi de origine sifilitică. Cercetări ulterioare, mai ales în ceea ce privește treponema, se impun în acest caz.

HISTOLOGIA PATOLOGICĂ A PELAGREI

Publicăm aci cercetările cele mai amănunțite asupra histologiei pelagrei, pentru că ele pot să contribuie la lămurirea histogenezei și etiologiei acestei boli. Vom reprezenta în același timp în planșele II — VI unele din observațiile noastre.

a) Leziunile pielii

În ceea ce priveşte pielea alterată în pelagră, trebuie să distingem starea sa la copii, la adulţi, precum şi în diferite regiuni şi în diverse faze ale bolii. Am constatat în stadiul eritematos şi în cazurile cele mai acute, în descuamare şi în micile biopsii de piele colorate după procedeul Romanovsky, în interiorul celulelor epiteliale şi în afara celulelor, diferite formaţiuni pe care le-am figurat în 1912, în planşa XXII fig. 28 din monografia lui V. Babeş şi V. Buşilă şi anume: mase eozinofile, vacuole neregulate limitate de o zonă albastră şi în fine, o cantitate de granulaţii fine de un diametru de cîţiva microni, aproape rotunde, de culoare roşie, cu 1 sau 2 puncte albastre în centru, semănînd prin aceasta cu cei mai mici corpusculi Negri.

Cum aceşti corpusculi se colorează cu acid osmic şi se fixează cu mordanţi, putem spune că ei posedă reacţia clamidozoarelor. Se găsesc de asemeni astfel de formaţiuni în frotiurile stratului lui Malpighi (fig. 29c). Nu m-am pronunţat asupra importanţei acestor formaţiuni. Credem că ele merită atenţia şi că ar putea exista un raport între ele şi pelagră. O secţiune a pielii din dosul mîinii în momentul descuamării, cu început de atrofie, este desenată în planşa XVIII pct. 1. Insist asupra constatării următoarelor: stratul cornos pe cale de descuamare este destul de regulat, de culoare roşie (coloraţia Weigert pentru fibre elastice şi eozină); stratul *lucidus* este bine dezvoltat; stratul cu eleidină este subţire; stratul lui Malpighi semicornificat. Membrana proprie este foarte groasă şi de o culoare roşie intens (cu eozină); această îngroşare trebuie să aibă cea mai mare inportanţă pentru nutriţia stratului lui Malpighi, aducînd o întrerupere în schimbul nutritiv între papilele şi straturile mai profunde. Şi papilele suferă din cauza acestui înveliş, pe care noi putem să-l numim hialin. Într-adevăr se observă o atrofie a papilelor. Sub stratul papilar există un alt strat omogen colorat în roşu, care indică baza papilelor sub forma unui strat paralel cu suprafaţa pielii.

Totuşi, cea mai importantă leziune pare să fie o enormă îngroşare a straturilor superficiale ale dermului în acelaşi timp cu o fragmentare a ţesutului elastic. Am desenat mai de mult această particularitate (1901) teza lui Luca Teodoriu). În figura 17 (*f*), din planşa III, reprezentăm particularităţile acestui strat elastic. Vedem acolo cum fibrele şi lamelele elastice (*f*) se fragmentează şi devin în acelaşi timp mai voluminoase, pierzînd în parte afinitatea lor pentru coloranţii specifici care pun în evidenţă ţesutul elastic. Aceste leziuni sînt aşa de manifeste şi hipertrofia lor este atît de evidentă, încît noi ne îndoim asupra interpretării că acestea ar fi leziuni senile. Din contra, piesele provin de la un bărbat de aproape 30 ani şi, în plus, această hipertrofie şi această fragmentare nu sînt întîlnite niciodată la bătrîni, într-un grad atît de excesiv. În pelagră, acest ţesut formează adevăraţi noduli şi adesea straturi neregulate, ocupînd cea mai mare parte a dermului. Într-un caz, noi am putut constata că alături de degenerescenţa hialină a fibrelor elastice, se mai găseşte şi o infiltraţie a fibrelor, cu mici picături de grăsime.

Planşa IV, figura 4, arată o secţiune a pielii încheieturii mîinii de la un pelagros de 35 de ani. Se remarcă o descuamare a stratului cornean *(c)*, pigment galben în celulele bazale *(M)* şi un strat gros de fibre elastice în derm *(m)*. Se constată degenerescenţa fibrelor elastice, care au pierdut în mare parte colorabilitatea prin metoda Weigert.

Vedem deci, că hipertrofia şi degenerescenţa consecutivă a ţesutului elastic al pielii joacă un rol important în pelagră. Aceste fapte ne explică în parte, congestia, hipertrofia şi degenerescenţa particulară („mănuşa prea largă") în pelagră. Sînt cazuri de pelagră în care pielea se ridică în pliuri mamelonate sau verucoase. În aceste cazuri se întîlnesc anumite particularităţi microscopice.

Alături de descuamaţie (pl. III, fig. 17) se mai vede o îngroşare a stratului lucid, stratul lui Malpighi este relativ subţire, papilele sînt în parte lărgite şi edemaţiate *(d)*, vasele mai superficiale sînt dilatate şi înconjurate de o zonă embrionară *(v)*. În mijlocul ridicăturilor se văd foliculii piloşi dilataţi, cu mai multe fire de păr *(F)*; la baza lor se observă muşchiul erector, foarte îngroşat *(m)*; apoi urmează un strat conjunctiv, uşor edemaţiat şi pe stratul grăsos subcutanat, un strat colorat în roşu închis cu picrocarmin, format din fibre groase ondulate, provenite din îngroşarea enormă şi degenerescenţa hialină a ţesutului elastic. Avem a face aci, bineînţeles, cu o leziune veche, dar fără o enormă îngroşare a ţesutului epitelial, fapt ce se întîlneşte mai ales în cazurile foarte cronice de pelagră. Leziunile epiteliului se însoţesc adesea de o îngroşare a stratului lucid şi granulos, şi de o semicornificare a stratului lui Malpighi.

Această stare încreţită a pielii, care dă mănuşii pelagroase aspectul de a fi prea mare pentru mînă, este în mare parte expresia degenerescenţei ţesutului elastic. Figura 2 din planşa IV ne arată leziunile unui caz de pelagră recidivantă, dar nu prea veche. Înainte de toate observăm la suprafaţă un strat compact de microbi. Sînt bacili şi diplobacili, formînd un fel de zooglee la suprafaţa pielii. După aceea urmează straturile în descuamare care constau într-o tumefacţie a protoplasmei celulelor corneene, dar fără să-şi piardă total vitalitatea lor; nucleii sînt în parte conservaţi şi înconjuraţi de un spaţiu produs de retracţia protoplasmei, în parte îmbibaţi de un lichid, astfel că descuamaţia poate fi considerată ca rezultatul topirii acestui strat. În acest caz, nu se vede o delimitare a stratului lucid, ci se vede stratul cu eleidină *(e)* precum şi modificările stratului lui Malpighi. Aceste modificări constau în aceea că nucleii devin palizi şi că în jurul lor se găseşte o mare vacuolă. Celulele învecinate sînt confluente, formînd o reţea uşor eozinofilă, în ochiurile căreia se găsesc nucleii celulelor epidermice; nu se vede o proliferare a celulelor în profunzimea stratului bazal *(cc)*. Dermul este uşor modificat. Se vede că alături de descuamaţia epiteliului, există încă o semicornificaţie a epiteliului, a stratului lui Malpighi, care constituie o leziune mai stabilă în pelagră.

Dacă trecem acum la stările foarte cronice, ca cele reprezentate în planşa IV, figura 3, întîlnim o adevărată cheratoză, o îngroşare remarcabilă a stratului corneean a dosului mîinii. Am reprezentat pielea la nivelul unei glande sudoripare şi se vede cum această glandă perforează straturile (s). La suprafaţă, există un strat descuamat, colorat mai degrabă în albastru *(c)*. După aceea, urmează mai multe straturi roşii *(c')* şi apoi încă un strat descuamat albastru *(c'')*, în sfîrşit un strat lucid enorm, compus dintr-un strat roşu şi dintr-altul albastru. Toate aceste straturi au o îngroşare triplă decît stratul Malpighi. Stratul granulos *(g)* este îngroşat. Stratul lui Malpighi nu este prea modificat. Stratul bazal este pigmentat prin granulaţii inegale galbene; papilele sînt uşor dilatate *(p)*, vasele papilare înconjurate de mari celule de origine epitelială; se găsesc încă cîteva cromatofore, celule plasmatice, eozinofile şi cîteva polinucleare.

Figura 1, din aceeaşi planşă, reprezintă încă un caz cronic scleros de pelagră. Coloraţia nu este făcută decît cu albastru de metilen. Aci, ca şi într-un caz anterior, se vede suprafaţa pielii acoperită de un strat gros de microbi *(m)*, bacterii şi diplobacili cu granulaţiuni cromatice bine colorate, reprezentînd o singură specie de microbi. Dedesubt, urmează un strat necolorat în albastru ci în galben, omogen, prezentînd pe alocuri cîte un nucleu pe cale de descuamare (*c*). Găsim apoi un strat bine colorat în albastru, cu nuclei bine coloraţi şi ei, dar turtiţi parcă sub presiunea suprafeţei; este restul stratului lui Malpighi, într-aşa un stadiu, încît avem o transformare, o cheratinizare, a epidermului întreg *(Ma)*. Mai jos, există un ţesut scleros, care corespunde membranei proprii, enorm de îngroşată, cu papilele lărgite şi suprafeţei dermului *(fsc)*; apoi încep să apară cîţiva nuclei alungiţi care trec într-un ţesut celular particular, compus din fibroblaste, mici vase cu endoteliul tumefiat şi cu o mare cantitate de celule alungite cu protoplasma cu granulaţiuni roze sau brune (cromatofori tineri ?) *(pt)*; există încă hematii infiltrate în ţesut, totul avînd aparenţa unei iritaţii cronice particulare.

Planşa V, figura 6, arată un caz cu cîteva particularităţi. Coloraţia cu albastru de metilen şi eozină arată că stratul cornean este format din straturi alternante corneene, uniform colorate în roz, şi descuamate. Stratul lucid este de asemeni foarte gros, cu particularitatea că se văd nuclei palizi şi granulaţiuni foarte colorate *(c')*. Sub stratul lucid, se văd resturile unui strat granulos, cu o degenerescenţă a celulelor respective. Astfel, în punctul *c*, se găseşte o singură aglomerare albastră închis, înconjurată de o zonă clară, de unde pleacă o cantitate de granulaţiuni de eleidină, albastre; acest fapt ne face să presupunem că granulaţiunile albastre din profunzime provin de asemeni dintr-o degenerescenţă a nucleilor celulelor granuloase; se mai vede distinct semicornificaţia stratului lui Malpighi, adică nuclei foarte palizi şi o protoplasmă uşor roză şi striată. Stratul bazal este pigmentat, papilele şi stratul superifcial al dermului prezintă vasele cu endoteliul umflat şi înconjurate de diferite elemente: cromatofori, celule plasmatice şi polinucleare *(p)*.

În alte cazuri, îngroşarea pielii ia o formă papilară sau, pentru a ne exprima mai bine, verucoasă. Astfel în figura 7 din planşa V, se văd pe o secţiune a pielii colorată policrom, adevărate papile *(p)* acoperite de un strat care corespunde stratului lucid enorm de îngroşat, şi în jurul lui un strat cornos şi un strat de descuamare, conţinînd şi pigment. În timp ce stratul cornean conţine fibre şi lamele albastre şi violete, stratul omogen este colorat în roşu şi vedem din loc în loc, corpusculi rotunzi foarte coloraţi în albastru, înconjuraţi de o zonă clară; acest lucru dă impresia anumitor formaţiuni particulare, care ar putea fi confundate cu paraziţi, dar care în realitate nu sînt decît nuclei modificaţi, picnotici, ai stratului granulos *(ch)*. Ce este caracteristic în această piesă este absenţa unui strat granulos propriu-zis, şi o subţiere pronunţată a stratului lui Malpighi. Stratul bazal este mai pigmentat *(pp)* şi papilele conţin celule pigmentate de un pigment galben lipoid, vasele papilelor, chiar cele profunde, sînt înconjurate de un ţesut embrionar cu celule mai mari mononucleare.

Eritemele pelagroase sînt fără îndoială de natură trofonevritică şi ele sînt simetrice. Nu se produc numai acolo unde soarele influenţează direct pielea, ci din aceste locuri ele pot să se răspîndească, dar totdeauna simetric şi pe părţile acoperite, şi la microscop se pot vedea leziunile descrise mai sus. Am reprodus chiar asemenea leziuni generale (pl. VI), unde există leziuni la nivelul articulaţiei membrelor, pe piept, în regiunea inghinală şi genitală. Dar în general leziunea se găseşte pe părţile descoperite. Leziunea se combină adesea cu infecţii, cu abcese, cu flegmoane produse mai ales de stafilococi sau de streptococi; este cu siguranţă vorba de o invazie a ţesutului pielii defectuoase, de către microbi care se găsesc în mare cantitate la suprafaţa pielii. Leziunile pielii, mai ales la copii, devin hemoragice, adevărată purpură. În sfîrşit, pielea este de obicei edemaţiată, mai ales la extremităţile inferioare, unde se vede o infiltraţie a dermului cu cîteva leucocite şi o masă omogenă difuză, mai ales eozinofilă. Acest edem dur predispune adesea la distrugerea elementelor pielii; alteori leziunile pleacă de la foliculii piloşi inflamaţi.

Sînt interesante de studiat glandele sudoripare care sînt proliferate. În jurul lor se găsesc abundente elemente iritative şi anume: celule fixe proliferate, celule plasmatice, precum şi *mastzellen* şi ţesut embrionar, mai ales în jurul vaselor (pl. IV, fig. 5). Se vede că însăşi glanda este modificată, celulele sînt proliferate şi umplu lumenul glandei, care poate să fie astupat de mase hialine *(h)*; protoplasma epiteliului conţine o cantitate de mici granulaţii egale şi metacromice *(gr)*; nervii mici ai pielii arată de asemeni, cîteodată, o infiltraţie cu o masă omogenă palidă. Nervul este tumefiat, voluminos, fără să conţină multe fibre mielinice, care sînt disociate în această masă. Nu am găsit adevărate nevrite.

Foliculii piloşi sînt adesea dilataţi şi conţin abundente colonii de diplobacterii, un fel de zooglee. Glandele sebacee sînt deosebit de dilatate şi conţin adesea pe lîngă masa sebacee, microbi; ele sînt înconjurate de un ţesut iritat, şi anume de endotelii umflate, cu celule fixe proliferate şi multe celule plasmatice şi *mastzellen*.

b) Leziunile sistemului nervos

În cîteva cazuri, am constatat alături de o umflare a nervilor periferici o infiltraţie de serozităţi, dar în marea majoritate a cazurilor, nervii nu erau modificaţi. Mai adesea se găsesc anumite procese iritative ale ganglionilor nervoși simpatici, în particular a celor abdominali și a plexului lui Meissner și Auerbach, caracterizate prin apariția de abundente celule stelate. Aci nu s-a putut constata o abundență de pigmenți în celule.

Se vede, în mod special, în planșa V, figura 12, capsula unui ganglion cu fibre groase. Ganglionul și vasele îngroșate, celulele nervoase granuloase cu un nucleu bine conservat, dar depărtate printr-un edem al țesutului, care conține și el un număr de celule stelate.

Fox a constatat în ganglionii simpatici dilatații vasculare, degenerescențe grăsoase a celulelor nervoase și o scleroză a țesutului interstițial. Déjérine și Hardy au constatat într-un caz de pelagră numeroase fibre nervoase goale. În majoritatea cazurilor, personal, nu am putut constata nimic în trunchiurile nervoase, nici în rădăcinile măduvei; totuși, în unele cazuri particulare de paralizie, am găsit leziuni importante în rădăcinile posterioare. Într-un caz, ele erau infiltrate printr-o infiltrație a țesutului, formată mai ales din celule plasmatice, endotelii umflate, celule fixe și puține celule mononucleare.

În alte cazuri era vorba de o degenerescență a înseși fibrelor nervoase constînd din aceea că fibrele care plecau de la ganglioni se colorau mult mai slab cu Weigert-Pal decît cele aferente. Nervul senzitiv intrînd în ganglion se colorează în negru; el se ramifică în ganglion, pentru a se reuni la polul opus, formînd rădăcinile posterioare, palide, degenerate. Teaca mielinică conține în loc de o masă negricioasă, o substanță brună, granuloasă și cilindraxul prezintă pe alocurea, o ușoară umflare sau vacuolizare.

În sfîrșit, în alte două cazuri, rădăcinile posterioare erau sediul alterațiunilor cronice, atrofice și iritative; fibrele nervoase, mai ales cele posterioare și mediane, se colorează foarte slab cu Weigert-Pal. Nu se mai găsesc decît fibre izolate, colorate tot în negru. Un studiu mai precis al rădăcinilor arată că majoritatea fibrelor nervoase au devenit fibre goale, adică și-au pierdut mielina și cilindraxul și între ele se găsește un țesut cu fibre subțiri, omogene, cu puține elemente celulare și numai în jurul vaselor care sînt în parte sclerozate, în parte dilatate, se mai întîlnește adesea o zonă de mononucleare.

Putem deci spune, că în mai mult de jumătatea cazurilor, am găsit o perinevrită precum și o nevrită parenchimatoasă sau interstițială a rădăcinilor posterioare ale măduvei.

Ganglionii spinali sînt adesea mai bogaţi în ţesut conjunctiv şi se constată în vecinătatea celulelor nervoase care sînt puţin modificate, o bogată reţea de fibre nervoase. Sînt cazuri unde leziunile ganglionilor spinali sînt mult mai pronunţate. Astfel, în figura 16 din planşa XXI a memoriului din 1912, am desenat o îngroşare care conţine celule plasmatice şi vase adesea astupate de către leucocite mono- şi polinucleare. Ganglionul este ocupat de o cantitate de celule embrionare de natură fibroblastică sau endotelială, vasele mici sînt mai rare şi degenerate.

Dar cele mai interesante modificări sînt cele ale sistemului nervos central. Măduva în particular a fost examinată mai demult de către Bouchard, Bronetti, Tonini, Golgi, Heronimus, Belmondo, Marchi, Tuczec şi P. Marie. Tonini a observat că în 6 cazuri din 51, substanţa cenuşie a celor două părţi ale măduvei prezintă o asimetrie remarcabilă. Într-un caz el a observat o poliomielită anterioară. A mai remarcat încă pigmentarea celulelor nervoase ale coarnelor anterioare şi posterioare, fapt ce ar avea o mare asemănare după Tonini cu fenomenele ce se constată în ergotism. Herominus a descris o proliferare de mici celule şi de celule endoteliale în regiunea ependimului. Belmondo examinînd 26 cazuri de pelagră a întîlnit în cazurile de pelagră-tifos, o infiltraţie a meningelor şi o meningomielită acută, precum şi o degenerescenţă a fascicolului piramidal încrucişat şi chiar o intensă scleroză a acestuia. Altă dată, el a constatat o degenerescenţă a fascicolului piramidal încrucişat şi chiar o intensă scleroză a acestuia. Altă dată, el a constatat o degenerescenţă a fascicolelor lui Goll şi Burdach ca cea din tabes, de care se deosebeşte totuşi, prin faptul că în pelagră ea interesează mai ales partea superioară a măduvei, regiunea cervico-dorsală. Avem în general impresia unei scleroze combinate. După Tuczec şi P. Marie, ar exista încă în pelagră, alături de degenerescenţa fascicolelor lui Goll şi Burdach, cea a fascicolului piramidal, fapt ce ar indica, după aceşti autori, o cauză endogenă a leziunilor în pelagră.

Cercetările noastre făcute pe 10 cazuri de pelagră nu ne-au condus la rezultate cu totul asemănătoare celor descrise de autorii citaţi mai sus. În primul rînd, trebuie să se insiste asupra frecvenţei leziunilor cordoanelor posterioare, care nu corespund unui proces pur endogen, fiindcă se poate foarte bine urmări procesul declarat în rădăcinile posterioare ce urmează calea ascendentă în cordoanele posterioare; evoluţia procesului degenerativ se distinge de cel al tabesului. Într-adevăr în pelagră, zona lui Lissauer, precum şi zona radiculară anterioară sînt mai puţin atinse decît în tabes, în timp ce în ambele afecţiuni, cordoanele lui Clarke sînt profund modificate.

Dacă procesul morbid a progresat, se constată că întreaga regiune a cordoanelor posterioare este atinsă difuz şi este vorba oarecum, mai mult de leziuni de atrofie sau chiar de dispariţia fibrelor nervoase, cu apariţia bogatelor mase de ţesut scleros şi de nevroglie, în legătură cu vasele care sînt sclerozate. Putem totuşi să susţinem că în pelagră predomină la început o degenerescenţă granuloasă a fibrelor nervoase, fapt ce nu întîlnim în tabes, dcît în stadiile foarte înaintate. În linie generală, aşa cum am spus-o deja, în pelagră leziunea medulară este în parte de origine meningeală sau vasculară arteriosclerotică neregulată, adesea cu focare infarctiforme, cu degenerescenţe şi scleroze secundare.

În timp ce leziunile din substanţa albă au fost în parte studiate, acele din substanţa cenuşie au rămas aproape necunoscute pînă la cercetările noastre (1888).

Înainte de toate, am găsit în majoritatea cazurilor o continuare a leziunilor rădăcinilor posterioare în coarnele posterioare. Astfel, într-un caz, am găsit remarcabile îngroşări ale vaselor, într-altul apariţia unei scleroze întinse şi omogene în legătură cu scleroza rădăcinilor posterioare. În alte cazuri, se vede cum ţesutul embrionar se prelungeşte din rădăcinile posterioare în coarnele posterioare. În mai multe cazuri, am găsit în rădăcinile posterioare sau în ganglionii spinali, în celule nevroglice tumefiate, în mijlocul unui ţesut embrionar, formaţiuni rotunde sau ovalare, omogene, colorate în brun prin fuxină, de mărimi variate aproape de volumul unei hematii, conţinînd un fascicol de bastonaşe ascuţite şi puţin recurbate, falciforme. Fără să ne putem pronunţa asupra însemnătăţii prezenţei lor în aceste rădăcini posterioare modificate, ne face să revenim asupra cercetărilor.

Adesea, am constatat leziuni evidente în diferitele porţiuni ale coarnelor anterioare sau posterioare, care pot fi considerate ca produse de o cauză locală. În aceste cazuri, era vorba de un proces inflamator cronic, adesea cu aderenţa meningelor, cu scleroza substanţei fundamentale, cu atrofia sau chiar dispariţia fibrelor nervoase şi cu o îngroşare remarcabilă, sau chiar o astupare a vaselor. Acestea sînt modificările vizibile chiar macroscopic, care se întind la suprafaţa substanţei albe. Trebuie de bună seamă o cercetare minuţioasă pentru a recunoaşte aceste porţiuni scleroase sau necrotice, care sînt cîteodată responsabile de leziunile substanţei albe.

Seria de secţiuni din măduvă, într-un caz de paralizie pelagroasă, figurate în planşa II, ne pun în foarte bine evidenţă focare locale în pelagra cronică. Astfel, la 4 cm de bulb, se vede o atrofie a jumătăţii stîngi a măduvei produsă de o scleroză de origine periferică aproape a întregii jumătăţi a substanţei albe, mai ales a fascicolelor antero-laterale, urmată de o atrofie a cornului stîng. La dreapta, se vede structura mai puţin modificată, dar totuşi se recunoaşte bine o degenerescenţă a cordoanelor lui Burdach, precum şi mici focare de degenerescenţă în cordoanele laterale ; aceste din urmă leziuni provin fără îndoială din focare de distrucţie superioare acestei regiuni. Într-adevăr, 10 cm mai jos, în regiunea cervico-dorsală, se vede un focar imediat în spatele comisurii posterioare, precum şi degenerescenţe şi scleroze la periferie, care pătrund profund în substanţa albă. Doi centimetri mai jos, toată măduva este degenerată, substanţa albă nu mai este conservată decît în cordoanele anterioare şi în jurul coarnelor anterioare. La 14 cm se observă un singur focar degenerat, un fel de infarct, care plecînd din regiunea radiculară anterioară stîngă, ocupă tot cornul anterior. La 20 cm se văd leziuni ascendente ale cordoanelor anterioare şi cerebeloase directe ; mai jos, la 28 cm, la începutul măduvei lombare, se observă în cordoanele posterioare, că fascicolele lui Goll sînt mai bine conservate, în timp ce fascicolele lui Burdach, radicularele interne şi cerebeloase, sînt degenerate. În măduva lombară (33 cm), leziunile sînt din nou mai mult difuze şi de origine periferică, substanţa cenuşie fiind puţin modificată.

În rezumat, vedem o leziune generală, o scleroză urmată de o degenerescenţă a părţilor periferice ale măduvei, şi o serie de infarcte anemice, cu consecinţele lor secundare sub formă de leziuni sistematizate. Aceste leziuni, examinate după o colorare cu picrocarmin (pl. III, fig. 14), se prezintă în felul următor : acolo unde macroscopic se vede o scleroză, la microscop se recunoaşte o coloraţie roşie-vie ; limita între sbustanţa cenuşie şi substanţa albă a dispărut (*sca*), structura fină a substanţei cenuşii este înlocuită printr-o masă compactă roşie compusă din fibre groase şi dintr-o scleroză şi obliterare vasculară (*scg*). Dar şi părţile unde măduva este mai puţin alterată arată în substanţa cenuşie o mărire a fibrelor conjunctive şi o scleroză vasculară (pl. III, fig. 14 şi 15 *ca, cp*).

În figura 6 din planşa II, se vede că substanţa albă a regiunilor cordoanelor laterale este formată din mari fibre nervoase (*fn*) avînd între ele numeroase fibre foarte fine, poate de natură regenerativă (*fn'*). Se găseşte de asemenea un vas sclerozat (*vsc*) înconjurat de granulaţii hialine şi de o masă nevroglică (*n*). Se pot distinge leziuni conjunctive vasculare, nevroglice şi nervoase propriu-zise ; astfel, în planşa XXI figura 12 din memoriul anului 1912, într-un caz de manie acută, se vede în vecinătatea canalului central endoteliul în plină proliferare și o zonă de celule embrionare și plasmatice ; alte vase capilare sînt de asemeni dilatate.

O alterare importantă atinge anumite grupuri celulare mai mari din substanța cenușie. Coloanele lui Clarke sînt totdeauna atinse ; în general toate celulele acestei regiuni sînt tumefiate, adesea nucleul nu se vede, centrul lor fiind format de o masă pigmentată cu mari granulații sau de o substanță mucoasă palidă ușor granulată și la periferie ele conțin pe alocuri puțină cromatină. Diferite grupuri din coarnele anterioare prezintă o asemenea degenerescență, mai ales în părțile laterale și mediane ale măduvei lombare. Aci, întîlnim mai ales o burjonare specială a celulelor nevroglice care înconjură strîns celulele nervoase degenerate, formînd mai tîrziu în locul lor, grupuri particulare cu aspect stelat (teza din 1888).

În figura 9 din planașa V, vedem un aspect particular, care se întîlnește adesea în cazurile cronice de pelagră, în coarnele anterioare. Celulele nervoase sînt palide, cu o cromatoliză centrală și fără nucleu (*cn*) ; alături de aceste celule se întîlnesc altele, cu dispoziție radiată (*ng*). Dacă examinăm mai de aproape, vedem că această dispoziție radiată este determinată de anumite celule fuziforme cu prelungiri granulate și colorate metacromatic. Este vorba de o rețea nevroglică, care tinde spre un centru pigmentat și unde se recunosc resturile unei celule nervoase. Cu alte cuvinte, o celulă degenerată este complet înconjurată și înlocuită printr-o rețea celulară de natură nevroglică. Se vede mai bine (în pl. XIX, fig. 111 din monografia pelagrei din 1912) această distrugere particulară a celulelor nervoase, a celulelor nevroglice semănînd cu cromatofore, înconjurînd o mare celulă nervoasă degenerată, avînd în centru o mare cantitate de pigment. Am descris primul această necrofagie stelată a celulelor nervoase în atlasul meu de histologie patologică a sistemului nervos în 1900, precum și în monografia mea asupra pelagrei în colaborare cu V. Sion în 1901.

Este sigur, că în majoritatea cazurilor, leziunile sînt mai puțin pronunțate, totuși coarnele anterioare arată de obicei celule modificate (fig. 1, pl. VI). În această din urmă figură, se vede o parte relativ normală a coarnelor anterioare ale măduvei lombare. Vedem aci o cantitate de celule nervoase cu cromatoliză centrală, cu centrul omogen, puțin pigmentate și fără nucleu. Alte celule au nucleul ușor dislocat la periferie, elementele lui Nissl mai pronunțate și mai mult pigment. Se observă încă o proliferare a celulelor mici, rotunde, fuziforme, din

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

această regiune. În alte cazuri, vasele arată un mai mare grad de iritaţie ; astfel, într-un caz de encefalită toxică pelagroasă, am găsit în zona radiculară posterioară vase inflamate (*v*) cu endoteliul umflat şi cu o largă zonă de celule embrionare, mononucleare şi cîteva celule Ehrlich. În jurul capilarelor regiunii, se găsesc de asemenea semne de iritaţie (pl. V, fig. 8).

Leziunea cea mai obişnuită a măduvei este o proliferare a ependimului (pl. VI, fig. 2 şi 3), cu obliterarea sa pe alocuri, o scleroză a arterelor mici (*v''*), o dilatare pronunţată a venelor (*v*) şi a capilarelor ; anumite vase care intră în substanţa cenuşie (*cl*) au în pereţi o uşoară proliferare celulară.

Eu însumi, precum şi alţi autori, am descris procese de proliferare cu obliterarea canalului central. Trebuie totuşi să menţionăm că întîlnim adesea o astfel de proliferare a ependimului în măduvelele lipsite de manifestaţiuni morbide.

Afară de aceste leziuni, am constatat adesea şi alte modificări ale măduvei, în mai multe cazuri de pelagră. Este vorba de anomalii de arhitectură ale organului. Astfel de modificări nu s-au putut constata decît foarte rar în alte boli ale măduvei sau în stare normală. În cazurile de pelagră se găseşte de asemeni, foarte desfigurată, forma substanţei cenuşii. Insule de substanţă cenuşie sînt răspîndite în substanţa albă, grupurile celulare şi-au pierdut locul lor şi coloanele lui Clarke se găsesc, cîteodată, în mijlocul coarnelor anterioare (pl. VI fig. 3). În această secţiune se vede o proliferare pericanaliculară (*cc*) şi o dilatare vasculară în substanţa cenuşie.

Modificările de mai sus nu au totuşi nimic de a face cu alterările pelagroase ale măduvei spinării, astfel încît noi ne întrebăm dacă n-ar fi mai degrabă o predispoziţie la pelagră, mai ales cînd se ştie că astfel de predispoziţii există pentru boala de care ne ocupăm. Cele 3 cazuri ale lui V. Babeş, cele 6 ale lui Tonini şi cele 2 ale lui Tuczec confirmă această concepţie.

În ceea ce priveşte substanţa albă a măduvei spinării, am desenat în figura 15 planşa XIX (din monografia din 1912) o secţiune a fascicolului piramidal ; celulele nevroglice sînt în parte multiplicate, mai ales în jurul vaselor mici care au endoteliul tumefiat şi conţin celule polinucleare, fibrele nervoase sînt puţin modificate şi se găsesc între ele multe celule cu protoplasma metacromatică roşie şi granulată. În substanţa albă, distrugerea marilor fibre nervoase şi înlocuirea lor prin fibre subţiri este frecventă în neuronii lungi, vasele mici sînt hiperemiate, cele mari sînt adesea îngroşate, unele vase sînt înconjurate de mase hialine (pl. II, fig. 8), puţin colorate, (fig. 9), omogene, conţinînd mari nuclei sau corpusculi rotunzi hialini (fig. 7). În vecinătatea vaselor, se găsesc cîteva celule nevroglice tumefiate (fig. 10).

Am găsit în unele cazuri, atît în bulb cît şi în scoarţa cerebrală, mici focare de scleroză asemănătoare cu cele din măduvă, precum şi degenerescenţe de neuroni senzitivi. Într-un caz, în cordoanele piramidale se pot observa modificări care lasă să se presupună o leziune centrală a creierului. Totuşi, cele mai importante trebuiesc cercetate în scoarţa cerebrală şi astfel, într-adevăr, am găsit adesea modificări mai ales în regiunea marilor celule piramidale ale zonei psihomotrice şi mai ales în lobul paracentral. Se mai întîlneşte cîteodată de asemeni, o hiperemie cu proliferarea endoteliilor sau cu îngrămădirea celulelor rotunde şi tumefacţia celulelor nevroglice din jurul vaselor, mai ales în straturile cele mai superficiale.

În planşa II, figura 11, se văd mari celule nevroglice, cu prelungiri adesea canalizate (*cs*), care sînt în legătură cu spaţiul virtual ce înconjură celulele nervoase (*fn*) ; în această regiune, nu rareori se văd celule plasmatice, în cantitate mai mult sau mai puţin mare. Se mai constată prezenţa celulelor rotunde, mononucleare în jurul spaţiilor pericelulare şi pe lîngă aceasta, celule alungite, pigmentate în galben, de origine endotelială. Celulele mici nervoase sînt puţin modificate şi adesea, în locul nucleului care este atrofiat, se găsesc mase palide sau mult pigment ; cît despre substanţa cromatofilă, ea este diminuată şi întinsă spre periferie.

Modificările cele mai importante sînt acelea ale marilor celule piramidale, în particular ale celulelor lobului paracentral (pl. VI, fi. 6).

În cele două cazuri pe care le-am examinat, toate aceste celule au fost foarte alterate, aproape fără mase cromatofile, cu mici granulaţiuni, cu vacuole, fără nucleu sau cu nucleu atrofiat sau diformat, împins spre periferie, cu nucleoli palizi şi tumefiaţi, fără prelungiri sau cu prelungiri rupte şi umflate, cu pigment îngrămădit la periferie, limita exterioară a spaţiilor pericelulare fiind căptuşită cu o masă galbenă cu aspect de solzi. Spaţiile mici limfatice ca şi spaţiile pericelulare ale celulelor mici nervoase din vecinătatea marilor celule, prezintă o proliferare abundentă de celule satelite.

Alte celule piramidale ale acestei regiuni sînt mai puţin modificate, ele prezentînd o cromatoliză centrală, cu o masă omogenă palidă în centru şi adesea cu dispariţia nucleului.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Într-un caz de manie pelagroasă am observat în substanța corticală frontală, în afara leziunilor mai puțin pronunțate, celule nervoase cu mici noduli celulari, vasculari, constituiți din celule endoteliale proliferate, şi printre ele o cantitate de streptococi (pl. VI, fig. 7), care pătrundeau şi în vasele mici.

În ventriculii dilatați, se găseşte adesea o îngroşare a ependimului. Pe frotiurile pereților ependimului se văd în multe cazuri, alături de rețeaua celulelor şi a maselor hialine, formațiuni particulare, mici corpusculi rotunzi, avînd în centrul lor un corpuscul colorat în albastru cu metoda Romanowsky, în timp ce la periferie el este colorat în roz; alteori, corpusculii sînt mai mari şi există de asemeni şi granulații fără corp central. Aceşti corpusculi pe care i-am întîlnit şi în piele şi care seamănă cu micii corpusculi din turbare, ar putea juca un rol în etiologia bolii, dar noi nu ne pronunțăm pînă nu vom face noi cercetări.

Descrierea leziunilor sistemului nervos central în pelagră este instructivă din mai multe puncte de vedere. Mai întîi se vede cum boala influențează organismul în diferite feluri şi prin diferite căi; noi ne credem autorizați să admitem că acest fapt depinde în mare măsură de dispozițiile individuale. Predispoziția explică complexitatea formelor de pelagră şi a manifestărilor nervoase. Aceste predispoziții sînt reprezentate prin diferite anomalii sau boli anterioare, ca sifilisul, malaria, alcoolismul, care produc toate, puncte slabe foarte diferite, în organismul care este atins de pelagră, determinînd astfel localizarea afecțiunii. Dar alături de aceste leziuni particulare, pelagra produce de asemeni leziuni comune, care ating tocmai părțile care sînt mai întîi influențate de o slăbire generală a sistemului nervos. Aceste leziuni corespund adesea centrilor psihomotori şi căilor cu acelaşi nume, care la făt se dezvoltă ultimele.

O astfel de concepție este, credem noi, mai conformă faptelor, decît aceea a lui P. Marie.

Bazați pe leziunile descrise în rezumat, noi credem că alterările sistemului nervos central sînt rezultatul unei toxine care acționează asupra sistemului nervos şi a cărei acțiune lentă şi repetată produce scleroza şi degenerescența sistemului nervos central şi a neuronilor lungi. Foarte instructiv este încă faptul, că aceste alterațiuni care se manifestă prin stări de manie şi de depresiune pot să se amelioreze prin atoxil, îngrijiri speciale şi înlocuirea alimentației exclusive cu porumb, prin alimentație mixtă. Aceste fapte pledează pentru uşoara gravitate a leziunilor constatate la începutul pelagrei şi în acelaşi timp în contra naturii pur parazitare a bolii. Aceste fapte includ pelagra în aceeași categorie ca și alte boli de nutriție, care nu produc leziuni profunde și care au nevoie pentru a se manifesta, de un organism slăbit ; ele pot fi vindecate chiar în stadii avansate, dacă individul atins este supus unui regim apropriat.

c) Leziuni gastrointestinale

Anatomia patologică a stomacului în pelagră

Diferiți autori au studiat anatomia patologică a stomacului în pelagră și au constatat că există leziuni în acest organ. Gaucher și Sergent au descris în pelagră un catar cronic al tubului gastrointestinal, iar Jurdens a descris o formă de atrofie a tubului gastrointestinal, pe care el a denumit-o „atrofia gastrointestinală progresivă".

Vernoni, în Italia, a descris alături de hiperemie și de mici hemoragii ale mucoasei, încă o formă de gastrită numită *„gastrita cronică plasmocelulară difuză"*, cu focare de inflamații acute și cu infiltrație fibrinopurulentă.

În cursul studiilor noastre am avut ocazia să facem 5 autopsii. Din punct de vedere macroscopic, alături de constatările făcute de către alți autori, adică hiperemie și mici hemoragii ale mucoasei, noi am constatat în 3 din 5 cazuri, prezența micilor ulcerațiuni stomacale de dimensiuni variate, cîteodată abea perceptibile, altădată de grosimea unui bob de mazăre.

Studiul microscopic făcut pe aceste 5 cazuri, ne-a dat următoarele rezultate :

Observația nr. 65 (primul caz)

Bolnavul *M. B.*, 60 ani, vine la spitalul din Păncești (Roman) pentru a cincia oară. Este bolnav de 3 ani. Prezintă la intrarea în spital, un eritem al mîinilor, al feței, al picioarelor, un eritem negricios pe cale de descuamare, tulburări gastrice foarte pronunțate, mai ales gastralgie, diaree sanguinolentă (10—20 scaune în 24 ore), cefalalgie, amețeli și o stare de cașexie foarte pronunțată.

Examenul histologic al stomacului. Epiteliul este conservat, mucoasa prezintă o proliferare intensă de celule rotunde, unele mai mari, printre care fibroblaști și poliblaști. Glandele sînt în parte normale, dar prezintă multe mase celulare formate din mici celule cu nucleu fragmentat. În alte părți, glandele sînt mai dilatate, conținînd celule prost colorate și de structură variabilă, unele cu nucleu necolorat, și frecvente hematii. Printre aceste celule se găsesc polinucleare, celule cu nucleul mai umflat şi formaţiuni cu nucleul periferic şi cu protoplasma vacuolară, care seamănă cu amibe. La nivelul fundului de sac al glandelor, se vede pe alocuri o multiplicare a ţesutului elastic care formează membrana bazală, de unde pleacă chiar prelungiri între celulele epiteliale degenerate şi s-ar părea că la periferie, celulele fac parte din ţesutul elastic.

Sub nivelul glandelor, se văd celule mari cu nuclei mici (ţesut embrionar) şi sub acest strat există o infiltraţie celulară, cu celule polimorfe şi cu nucleul la periferie. Există de asemeni lame conjunctive, în care se vede o reţea foarte groasă dar neregulată, de fibre elastice.

Într-un strat mai profund, se văd vase şi celule nervoase, toate înconjurate de un strat de fibre elastice. Vasele arată o proliferare de celule endoteliale şi periteliale, cu tumefacţie şi coloraţie intensă a nucleilor. Mult mai în profunzime, ţesutul conjunctiv este bogat în *mastzellen,* poliblaste şi celule nervoase. În mucoasă, se văd încă formaţiuni particulare, nucleii înconjuraţi de o reţea de granulaţii avînd reacţia ţesutului elastic.

Se mai observă încă mici vase umplute de mase hialine şi alte vase mari, umplute de aceeaşi substanţă, care ocupă jumătatea lumenului. Este de remarcat că în ţesutul submucos, între straturile musculare, celulele nervoase nu sînt înconjurate de fibre elastice. Ele merg pînă la membrană fără să facă parte din ele. Dar în mijlocul musculaturii, canalele limfatice sînt pline de celule mari cu marginea prost delimitată, în parte celule mai mici, înconjurate de o reţea de fibre elastice. Peritoneul conţine în stratul subperitonial mase de fibre elastice.

Observaţia nr. 66 (cazul al doilea)

Bolnavul *M. A. T.,* 32 de ani, intră la acelaşi spital, la 14 mai 1915. Bolnav de 2 ani. La intrare, prezintă un eritem al mîinilor, al feţei, al picioarelor, edemul membrelor inferioare, cefalalgie, ameţeli, senzaţie de arsură în epigastru. Moare, cu fenomene de nefrită.

Examenul histologic al stomacului. Stomacul prezintă o infiltraţie de leucocite între glande şi sub glande, cu vase dilatate, îngroşate şi uşor hemoragice. Glandele sînt puţin proliferate, celulele glandulare prezintă frecvente cariochineze.

Ganglionii nervoşi au celulele omogene, nu se văd nuclei în celulele mari.

Observația nr. 67 (al treilea caz)

Bolnavul *F. R. N.*, 39 ani, intră la același spital la 13 iulie 1915. Este bolnav de 3 ani și a mai fost internat încă de 2 ori. La intrare, el prezintă confuzie mintală, diaree sanguinolentă (20—30 scaune în 24 ore) ce nu cedează tratamentului obișnuit. Lipsa eritemului. Moare cu fenomene de cașexie pronunțată și de diaree intensă.

Examenul histologic al stomacului. Mucoasa este macerată. Între glande se găsesc vase dilatate, mici hemoragii, precum și îngrămădiri de celule rotunde mononucleare (țesut embrionar).

Glandele prezintă o dilatație mai ales spre fund și conțin mase omogene și granuloase. Masele omogene sînt incolore sau au numai periferia colorată în violet; cîteodată se găsește în jurul acestor glande un edem, slab colorat. Masele granuloase și vacuolare sînt colorate în violet intens, fiind cîteodată foarte abundente, încît fundul glandei formează un chist colorat în violet. În jurul fundului glandelor, țesutul conjunctiv este îngroșat și infiltrat cu mici celule rotunde.

Submucoasa este edemațiată, cu vase dilatate și țesutul muscular și subperitonial conține o cantitate de celule rotunde mononucleare.

Observația nr. 68 (al patrulea caz)

Bolnavul T. N., de 40 ani, a fost internat de 5 ori în spitalul Pănceşti; bolnav de 6 ani. La intrarea în spital prezintă diaree intensă, 15—20 scaune sanguinolente în 24 ore; lipsa eritemului și a tulburărilor nervoase; cașexie pronunțată. În tot timpul bolii are mari dureri în epigastru. Moare la 25 iulie cu aceste fenomene.

Examenul histologic al stomacului. Stratul epitelial este bine conservat, dar perforat de fungozități în care se distinge un țesut necrotic cu hemoragii și vase dilatate, în mijlocul cărora se găsesc vase limfatice umplute cu un exsudat fibrinos și cu leucocite. La început aceste vegetații sînt formate de un exsudat care ajunge la suprafață perforînd epiteliul și întinzîndu-se sub forma unei ciuperci. Mucoasa este infiltrată cu mici celule rotunde mononucleare, vasele sînt dilatate, precum și glandele care conțin pe alocuri numeroase leucocite mai ales în vecinătatea vegetațiunilor.

Al cincilea caz

Examenul histologic al stomacului. Mucoasa este foarte îngroșată și țesutul între glande este infiltrat de țesut embrionar. Între glande se ridică vegetațiile și fungozitățile.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Hematiile sînt îngrămădite unele peste altele şi formează mase omogene. Glandele au de obicei celule granuloase cu un nucleu mai colorat, pe cale de necroză.

Nu se găsesc fibre elastice în mucoasă. Sub fundul glandelor se întîlnesc mulţi foliculi mici limfatici.

Anatomia patologică a intestinului în pelagră

Într-o lucrare recentă, Vernoni semnalează prezenţa congestiilor hemoragice a vilozităţilor intestinale, precum şi alterările epiteliului în intestinul pelagroşilor. Kotowsky găseşte în cazuri de pelagră, leziuni de catar cronic intestinal, cu tendinţă de atrofie.

Cercetările pe care le-am făcut pe 5 cazuri de pelagră ne-au arătat că leziunile intestinale sînt în general mai înaintate decît cele descrise de autori. În patru cazuri, noi am găsit ulceraţii intestinale atît pe intestinul subţire cît şi pe cel gros. Leziunile sînt mai intense pe colonul descendent,pe S-ul iliac şi pe porţiunea intraperitonială a rectului. Alături de leziuni ulcerative de formă neregulată, în hartă geografică, există părţi unde intestinul este îngroşat şi altele unde el este foarte subţiat. În general leziunile sînt asemănătoare cu cele de dizenterie.

În alte cazuri, noi am găsit în partea iniţială a intestinului leziuni caracteristice prin tumefacţia mucoasei şi prin hemoragii. Acest aspect se continuă pînă la $1^1/_2$ m de la valvula ileocecală la nivelul căreia intestinul era foarte subţiat, ca o foiţă de ţigară, cu dispariţia valvulelor conivente.

Într-un alt caz, intestinul gros prezenta pe toată întinderea sa, dar mai ales în porţiunea terminală, leziuni foarte pronunţate. El era congestionat, în parte ulcerat, cu un strat gros mucopurulent superficial, cu aspect de adevărat puroi. În afară de aceasta, existau leziuni scleroase, cicatriceale vechi, asemănătoare celor din dizenterie. Submucoasa şi musculatura erau îngroşate.

Examenul histologic al intestinului pelagroşilor

Cazul 1. Părţile superficiale sînt necrozate şi conţin puţini microbi, fragmente celulare, nucleare şi hematii. Stratul glandular prezintă dilataţii importante, mergînd pînă la formarea veritabilelor chiste, care conţin mase omogene puţin colorabile în albastru şi la periferie mase compacte albastre, probabil mucozităţi. În jurul fundului glandelor se găsesc aglomeraţiuni de celule rotunde. Vasele din acest strat sînt dilatate. Straturile conjunctive şi musculare nu par să fie modificate. Cu o mărire foarte mare, se observă o glandă pe cale de dilatație. Se văd în particular două feluri de celule violete, proliferate, care astupă lumina. După aceea glanda se dilată, epiteliul dublează această parte dilatată, și la interior există o adevărată cultură de microbi în lanțuri. Se văd aci fragmente de celule și de pigment. Cu o mărire și mai mare (800) se vede o parte din glandă pe cale de dilatație.

Glanda este tapisată cu un epiteliu în parte în cariochineză. Din epiteliu, se întinde în lumenul glandei o rețea mucoasă fină cu vacuole, unde se găsesc cîțiva microbi diplococi, streptococi și cîteva celule mononucleare, nuclei și pigment.

Pe o altă secțiune colorată cu Weigert pentru fibrele elastice, noi am constatat cele ce urmează.

În fundul glandelor se observă pe alocuri o proliferare a țesutului periglandular cu tendința de a amputa fundul glandelor. Aci, țesutul din fundul glandelor este într-o vie proliferare. Se disting în particular celule rotunde, limfocite mici și polinucleare, celule mononucleare cu multă protoplasmă negranulată, alteori cu granulațiuni roșii.

În sfîrșit, între fundurile glandelor, plecînd de la vasele proliferate, se întinde un țesut format din celule alungite, un fel de fibroblaste, adesea în cariochineză. Submucoasa este de asemeni plină de celule mononucleare ca cele descrise în mucoasă; se mai văd cordoane colorate în roz, paralele la suprafață, care sînt înconjurate de un țesut foarte abundent, care se dezagregă și care pătrunde în țesuturile vecine.

Se vede aci un ganglion nervos cu un grup de celule nervoase, înconjurat de o zonă de celule alungite, poliblaste, și printre ele pătrunde o rețea de fibre elastice îngroșate. Unele fibre elastice pleacă fără nici o îndoială din aceste celule sau pentru a spune mai bine, din jurul lor.

Cazul 2. Intestinul subțire prezintă la suprafața sa epiteliul, care este modificat prin aceea că nucleii sînt foarte palizi, cu un început de degenerescență. Țesutul superficial conjunctiv este transformat într-un țesut celular cu mari celule cu nucleu alungit. Între celulele epiteliului superficial există limfocite polinucleare, precum și din loc în loc, celule cu nucleu mai subțire și mai viu colorat. Țesutul conjunctiv a devenit celular. El este format din celule mari cu nucleu ovalar palid și din rare poliblaste. Vasele sînt dilatate. Pereții vasculari proliferaţi, cu ţesut embrionar şi vasele pline de sînge. În acest ţesut conjunctiv, care nu corespunde decît în parte vilozităţilor, proliferarea ţesutului conjunctiv perforează epiteliul şi se întinde la suprafaţă sub formă de mase fungoase. Acestea sînt înconjurate de o cantitate de elemente degenerate, în special celule fixe, leucocite degenerate, mononucleare mari, şi de o cantitate de granulaţii nucleare şi protoplasmatice formînd un fel de puroi. Dacă se examinează masele fungoase care s-au întins pe mucoasă, se vede că ele sînt, în mare parte, formate din fibrină şi că ele pot fi urmărite pînă în glande.

Această fibrină este amestecată cu o cantitate de celule mici rotunde, cu protoplasma bine colorată. În profunzime, fibrina dispare, şi între glande rămîne un ţesut cu celule mari mononucleare înghesuite, turtindu-se unele contra altora, cu o protoplasmă omogenă şi adesea bine colorate. Există de asemeni între aceste elemente, grupuri de polinucleare. Această masă formează un fel de evantai, care reprezintă scheletul masei, fiind infiltrat de o cantitate de celule. Astfel, suprafaţa intestinului este acoperită cu un exsudat fibrinos, care a eşit dintre glande, perforînd epiteliul infiltrat printr-un fel de puroi. Glandele au epiteliul uşor modificat. Există printre celule, elemente subţiri cu nucleu şi mai subţire, foarte tare colorate, adesea în cariochineză, mai ales în fundul glandelor.

Spre fundul glandelor dilatate, ţesutul celular cu infiltraţie devine abundent şi formează pe alocuri mase compacte.

Este de remarcat că ţesutul elastic, abundent dar neregulat, pătrunde printre celulele descrise, mai ales în lungul vaselor, pînă la suprafaţă.

În straturile profunde, se văd pe alocuri, grupuri de celule în jurul vaselor.

Ganglionii nervoşi par a fi normali. Celulele nervoase nu sînt degenerate, nu există infiltraţie celulară.

Arterele mai mari din profunzime par normale, astfel încît procesul se limitează mai degrabă la mucoasă.

În ceea ce priveşte histologia intestinului, în alte cazuri, leziunile sînt aceleaşi ca şi cele găsite în stomacul pelagroşilor.

Rezultă deci, că leziunile găsite în intestine seamănă cu cele găsite în stomac, adică, că există leziuni microscopice ulcerative, cu un exsudat fibrinos particular, sub formă de vegetaţie a mucoasei şi cu transformare chistică a glandelor.

PLANŞA II

Fig. 1. — Nerv senzitiv intrînd în canalul rahidian la nivelul vertebrelor lombare (*ca*), cilindrax tumefiat, rupt la nivelul inelului lui Ranvier (*R*); teacă conţinînd picături de grăsime (*g*).

Fig. 2. — Fibră cu tumefaţia cilindrului, cu picături de grăsime.

Fig. 3. — Fibră aproape normală.

Fig. 4. — Fibre nervoase de nouă formaţiune (*fd*).

Fig. 5. — Mic vas cu mase lipoide în pereţii săi (*vg.*).

Fig. 6. — Zona lui Lissauer a măduvei lombare; vas scleros (*vsc*), globi hialini (*g*), fibre nervoase (*fn*), fibre nervoase de nouă formaţiune (*fn'*), nevroglie (*n*).

Fig. 7. — Cordoane posterioare, nevroglia conţinînd globi hialini (*n*), fibre nervoase subţiri (*fn*).

Fig. 8. — Masă lipoidă înconjurată de o zonă colorabilă cu picrocarmin şi doi nuclei mari din aceeaşi regiune, fibre nervoase (*fn*).

Fig. 9. — Aceleaşi mase omogene colorabile (*h*) cu un nucleu central (*C*).

Fig. 10. — Element nevroglic cu nucleu din aceeaşi regiune.

Fig. 11. — Mari elemente nevroglice canalizate (*cn*) ale regiunii paracentrale submeningeale, comunicînd pe de o parte cu un vas (spaţiu perivascular), pe de alta cu o altă celulă nevroglică ce înconjură o celulă nervoasă (*cs*) degenerată; nevroglie granuloasă (*in*).

Fig. 12. — Mari celule nevroglice comunicînd între ele şi cu un spaţiu rotund (vas limfatic dilatat); mic vas sanguin (*vs*).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 13. — Aceeaşi regiune, celulă nervoasă cu pigment (*P*). Vas capilar în spaţiul perivascular dilatat (*c*), conţinînd celule granulo-grăsoase (*cg*).

La dreapta o serie de secţiuni ale măduvei spinării unui vechi pelagros paralitic.

La 4 cm sub bulb — Un focar de mielită cronică a pătruns în regiunea antero-laterală, precum şi la periferia măduvei şi la fascicolul piramidal încrucişat drept.

La 10 cm [sub bulb] — Degenerescenţa transversală a măduvei; aproape întreaga substanţă albă, cu excepţia regiunilor învecinate coarnelor, este degenerată. La spatele canalului central deformat, se află la mijloc un focar de ramoliţie.

La 12 cm [sub bulb] — Leziunea s-a retras în părţile periferice.

La 14 cm [sub bulb] — Un focar triunghiular infarctiform în partea anterioară stîngă a măduvei, care pătrunde în cornul anterior; degenerescenţa periferiei.

La 20 cm [sub bulb] — Leziunile sînt limitate mai ales la fascicolele lui Gowers şi la regiunile radiculare posterioare.

La 28 cm [sub bulb] — Aproape aceeaşi localizare.

La 38 cm [sub bulb] — Măduva lombară. Leziunea degenerativă ocupă iarăşi aproape toată substanţa albă, exceptînd regiunea căilor scurte ale neuronilor.

La 40 cm [sub bulb] — Leziune mai pronunţată în părţile periferice ale cordoanelor laterale şi ale cordoanelor lui Goll şi Burdach.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA III

Fig. 14. — Arterioscleroză şi scleroză a parenchimului coarnului antero-median şi a substanţei albe din planşa precedentă (la 4 cm sub bulb), vase (arteriole) (*vs*) sclerozate; scleroză periarterială difuză (*scg*); regiunea anterioară albă (*a*): rădăcini anterioare (*r*); regiunea antero-laterală (*cra*); celule nervoase motrice (neuroni)(*cp*) baza cornului posterior.

Fig. 15. — Corn anterior al regiunii dorsale (la 14 cm sub bulb); (*ra*), rădăcini anterioare ;(*a*), substanţa albă a cordoanelor anterioare; (*ca*), coarnele anterioare sclerozate, celule nervoase înconjurate de zone scleroase (*cv*). Se vede şi un vas scleros.

Fig. 16. — Celulă nervoasă a substanţei corticale a lobului frontal, celulă nervoasă (*cp*); celule satelite (*c*).

Fig. 17. — Piele pelagroasă, edemaţiată şi sbîrcită de pe dosul mînii unui tînăr. Stratul cornean (*c′*) şi lucid (*c*); stratul lui Malpighi (*M*), dermul edemaţiat, vas al dermului înconjurat de o zonă embrionară (*d*); vas limfatic dilatat (*vl*); erector hipertrofiat (*m*); fibre elastice îngroşate şi degenerate (*f*) şi ţesutul gras iritat (*g*).

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA IV

Fig. 1. — Piele atrofiată şi sclerozată a dosului mîinii unei pelagroase, bolnavă de 5 ani.

Fig. 2. —Pelagră de 3 ani, descuamaţie ; (*m*), strat de difteridee ; (*sc*), descuamaţie ; (*c*), strat granulos ; (*M*), strat malpighian ; (*cc*), strat bazilar ; (*d*), derm.

Fig. 3. — Cheratinizarea pielii mîinii unui vechi pelagros bolnav de 10 ani ; (*c*), strat descuamativ ; (*c'*), mase compacte cheratinizate ; (*g*), strat granulos (eleidină) ; (*M*), strat malpighian ; (*s*), glande sudoripare ; (*pp*), papile cu ţesut embrionar şi mononucleare.

Fig. 4. — Tînăr pelagros de 4 ani ; (*c*), strat cornean în descuamaţie ; (*e*), strat de eleidină ; (*M*) strat malpighian delimitat de stratul bazilar tînăr ; (*d*), derm ; (*m*), ţesut elastic degenerat.

Fig. 5. — Glandă sudoripară, bulbi glandulari prezentînd în interior celule glandulare descuamate, granulaţiuni metacromatice (*gr*) şi în centrul lor, mase hialine (*h*).

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA V

Fig. 6. — Pelagră veche, piele sclerozată din plastronul pelagros; (*c*), strat cornean în descuamație; (*c'*), strat granulos cu nuclei picnotici; (*M*), strat malpighian, strat bazilar pigmentat cu mici spații limfatice; (*d*), derm; (*v*) mic nucleu embrionar cu celule Erlich și celule pigmentare (*p*).

Fig. 7. — Piele pelagroasă aspră cu mici papile ridicate; (*c*), strat cornean în descuamație; (*e*), mici papile formate de un strat *lucidum* îngroșat, cornificat, conținînd mici corpusculi rotunzi, cromatici, de mărime egală, de 1—1,5 μØ; (*ch*), poate resturi de nuclei; (*m*), strat malpighian; (*pp*), strat bazilar pigmentat; (*v*), prelungiri papilare recurbate, cu proliferări de celule fixe.

Fig. 8. — Măduva dorsală, zonă radiculară posterioară; (*v*), o venă dilatată înconjurată de o zonă cu mononucleare mari, o celulă pigmentară (*p*), și endoteliul proliferat (*v'*), mici vene hiperemice.

Fig. 9. — O celulă nervoasă distrusă din coarnele anterioare a aceleiași regiuni. Resturile pigmentate ale celulei sînt înconjurate de o zonă largă de celule nevroglice cu protoplasma formînd prelungiri și cu granulațiuni metacromatice (*r.g*); (*cn*), altă celulă nervoasă fără nucleu.

Fig. 10. — Pelagră cu excitarea reflexelor și pareză. Un grup anterior median a unui corn anterior a măduvei dorsale superioare; (*c*), celulă normală cu corpusculi Nissl; (*c'*), dispariția centrală a corpusculilor; (*c''*), dispariția nucleilor. În jos, o mare celulă pigmentată, mai jos o celulă umflată prin transformarea protoplasmei.

Fig. 11. — Măduva lombară în același caz, coloanele lui Clarke dislocate în coarnele anterioare.

Fig. 12. — Plexul Auerbach din intestinul unui pelagros mort cu diaree și enterită; (*f*), fibre musculare; (*v*), o mică venă. În afară de celulele nervoase nemodificate, se văd celule stelate palide și un edem al ganglionului.

Fig. 13. — Glanda lui Lieberkühn în intestinul subțire la același pelagros. Glandele în descuamare de epiteliu (*g*) și conținînd mucus (*m*) și pigment. În jurul glandei, celule mononucleare și *mastzellen* pigmentate (*p*).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANŞA VI

Fig. 1. — Caşexie pelagroasă, măduvă cervicală, coarnele anterioare; grup de celule antero-laterale colorate policrom; (*c*), celulă puţin modificată; (*c'*, şi *c''*), cromatoliză centrală, lipsa nucleului; (*v*), vas mic.

Fig. 2. — Pelagră cronică, cu manie şi paralizie în regiunea lombară superioară (policrom). Vasele enorm de dilatate în jurul canalului central (*v*).

Fig. 3. — Substanţă cenuşie a măduvei cervico-dorsale cu deplasarea coloanelor lui Clarke, în coarnele anterioare (*cl*); dilatarea vaselor mici (*v*); (*cc*), canal central; (*sa*), şanţ anterior.

Fig. 4. — Modificarea marilor celule nervoase, a coarnelor anterioare în pelagra paralitică; (*c*), celule cu o parte centrală palidă; (*c'*), o celulă fără nucleu; (*c''*), celulă atrofiată cu dislocaţia nucleului.

Fig. 5. — Coloana lui Clarke într-un caz de pelagră, mort prin caşexie; (*c*), celulă mică nervoasă; (*c'*), celulă cu cromatoliză centrală cu compresiune şi dislocaţia nucleului.

Fig. 6. — Lob paracentral într-un caz de pelagră cronică cu manie şi paralizie; (*g*), celulă piramidală mare cu cromatoliză, lipsa nucleului, pigment şi o masă galbenă tapisînd spaţiul pericelular; (*v*), vas. Alte celule nervoase mici cu mulţi sateliţi.

Fig. 7. — Mărire de 600, policrom. Lobul paracentral al unui pelagros mort de paralizie generală; (*g*), celule nervoase pigmentate fără nucleu; (*c'*), celulă nervoasă pigmentată cu sateliţi; *v*), vene cu un trombus celular endotelial cu streptococi.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PLANȘA II

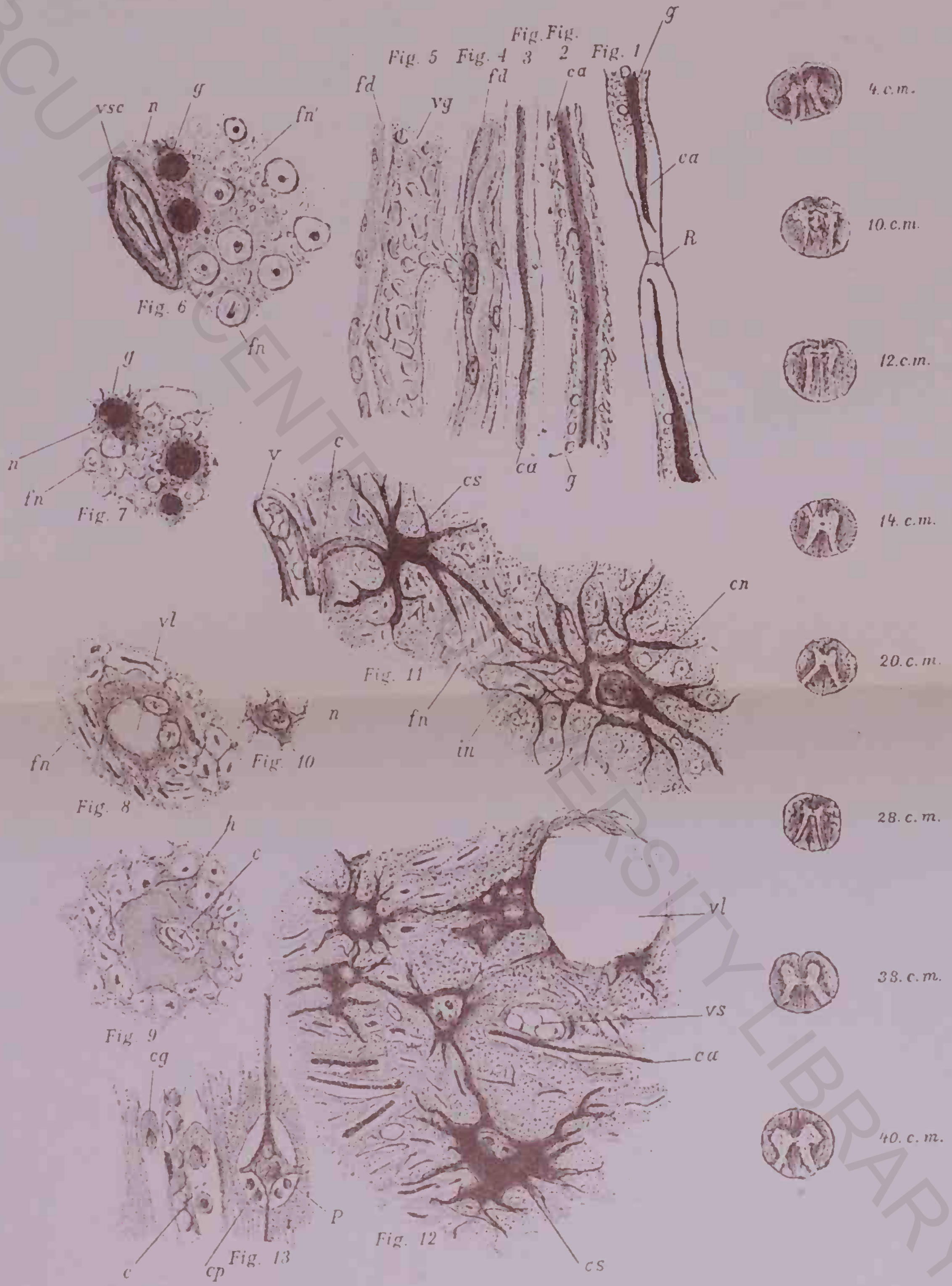


Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
Fig. 5
g
ca
R
ca
g
ca
fd
fd
vg
Fig. 6
vsc
n
g
fn'
fn
Fig. 7
g
n
fn
Fig. 8
vl
fn
Fig. 10
n
Fig. 11
v
c
cs
cn
fn
in
Fig. 9
h
c
cg
c
Fig. 12
vl
vs
ca
cs
Fig. 13
cp
P
4. c. m.
10. c. m.
12. c. m.
14. c. m.
20. c. m.
28. c. m.
33. c. m.
40. c. m.
BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

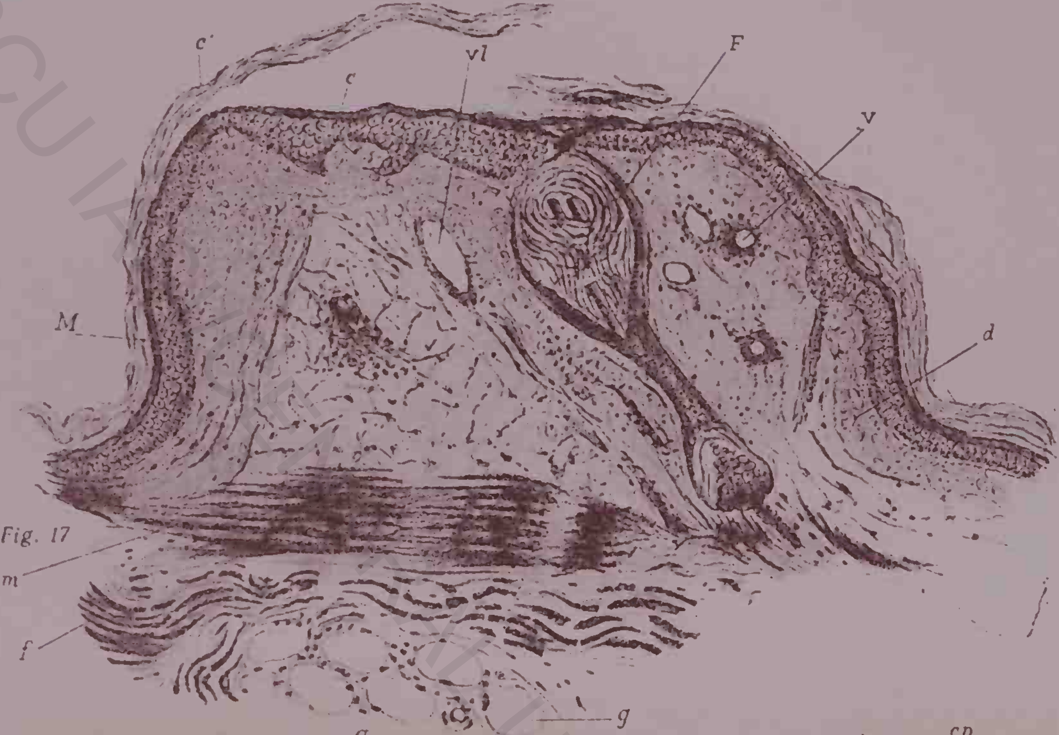

c'
c
vl
F
v
M
d
m
f
g

Fig. 17

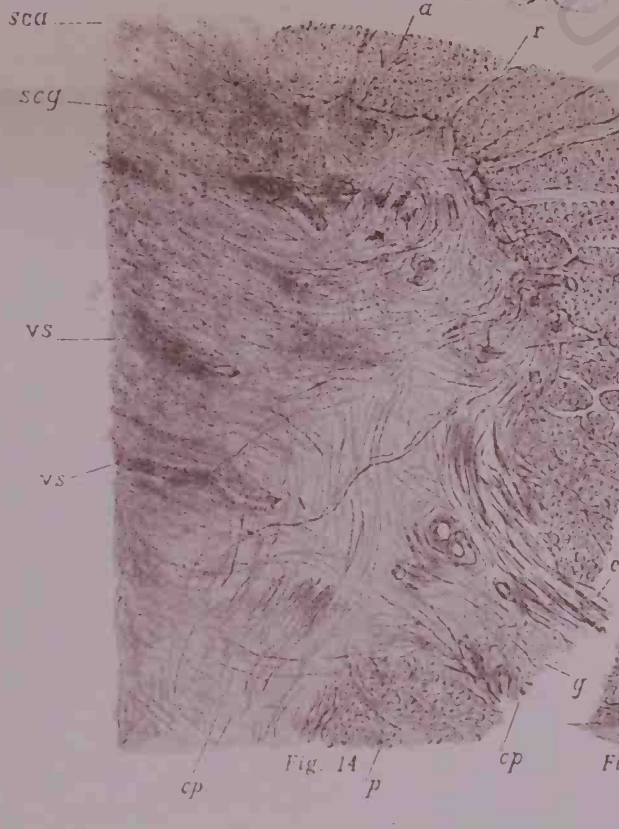

sca
scg
a
r
am
cra
vs
vs
ca
g
cp
cp
p

Fig. 14

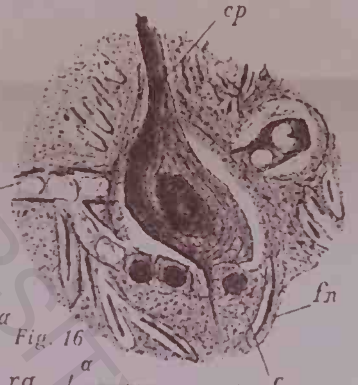


Fig. 16

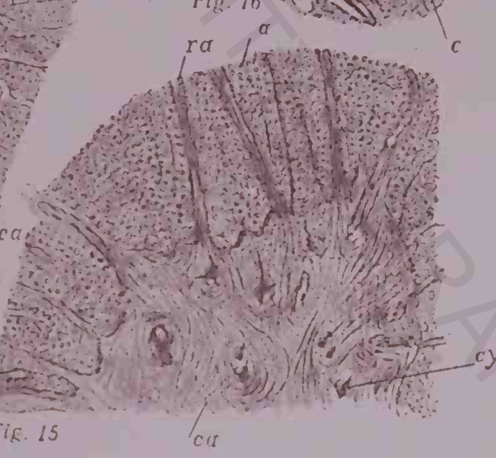


Fig. 15

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BIBL. M. EMINESCU IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Fig. 1

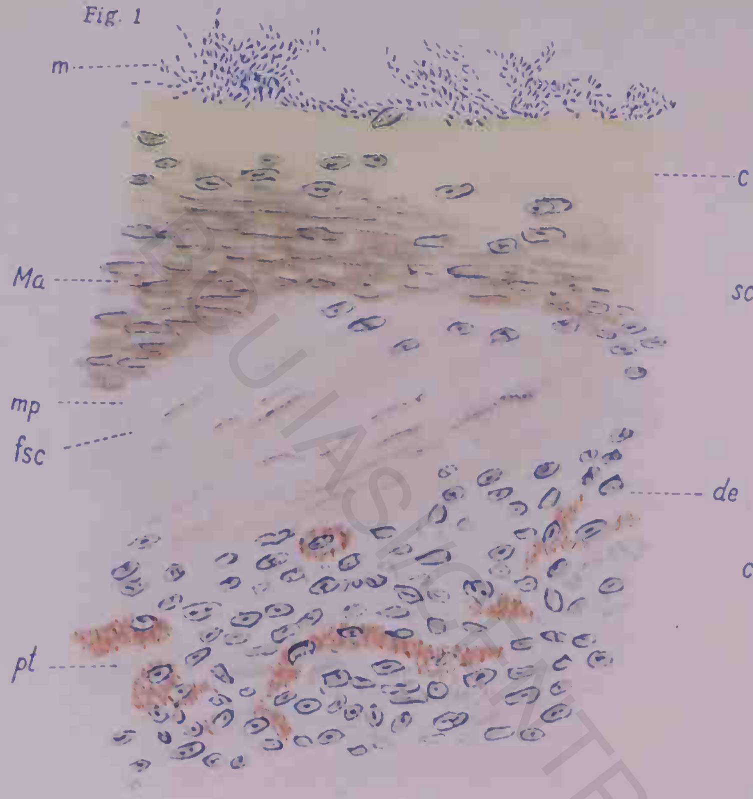

m
c
Ma
mp
fsc
de
pt

Fig. 2

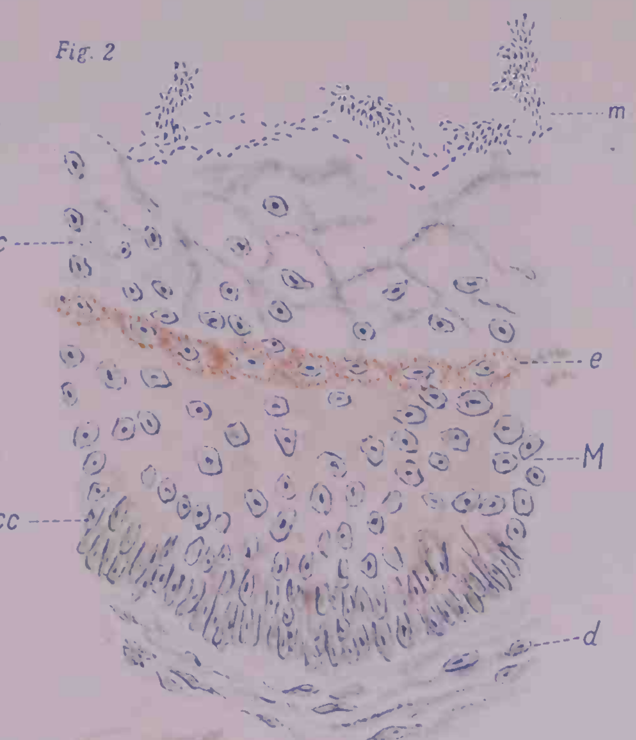


Fig. 4

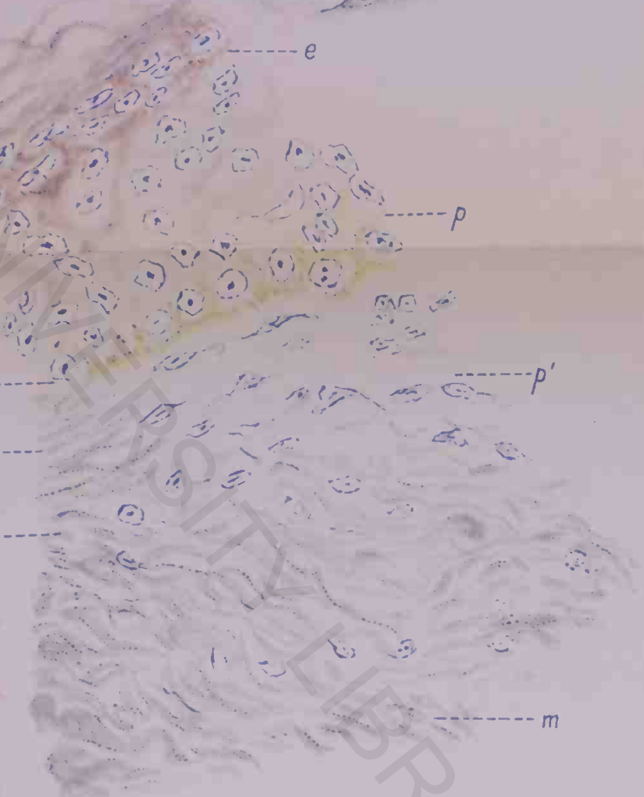


Fig. 3

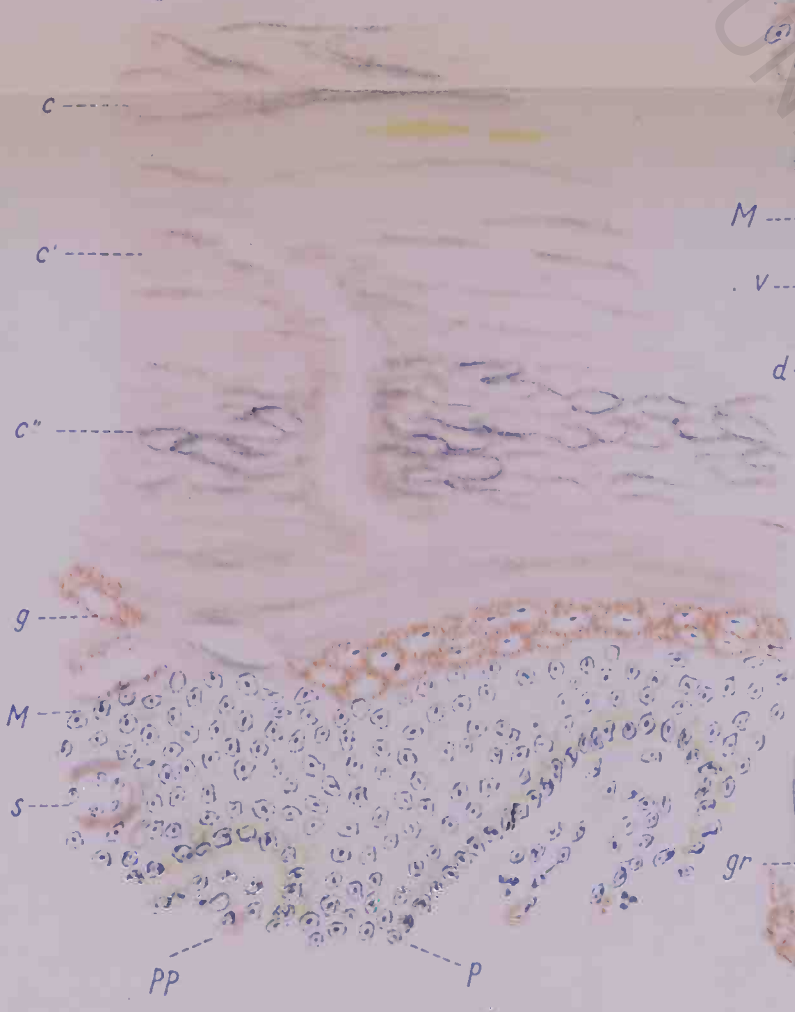
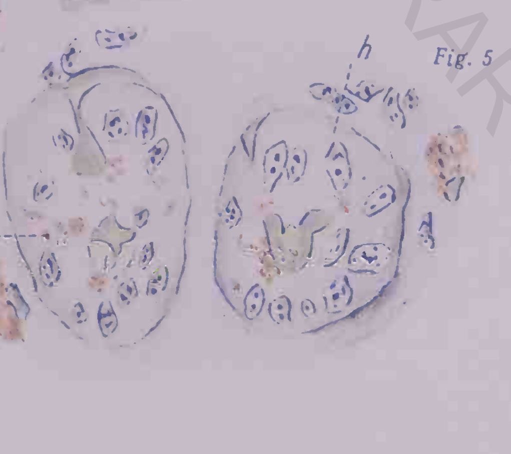


Fig. 5



UIASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. "M. EMINESCU" IAȘI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

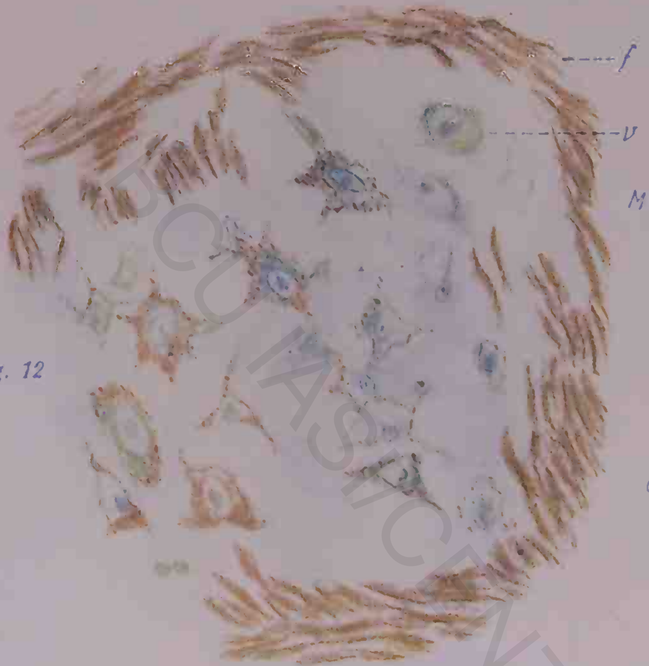


Fig. 12

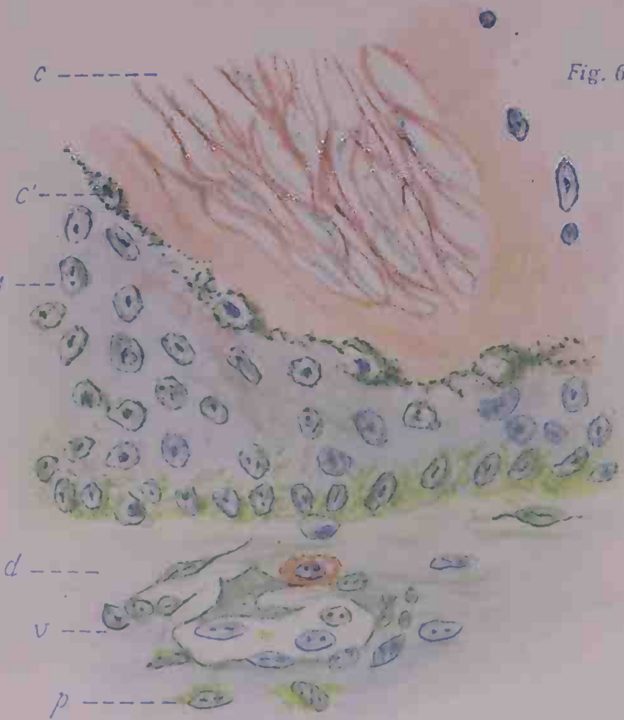


Fig. 6

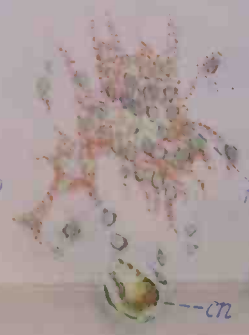


Fig. 9

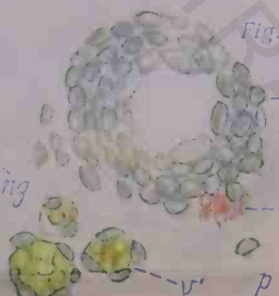


Fig. 8

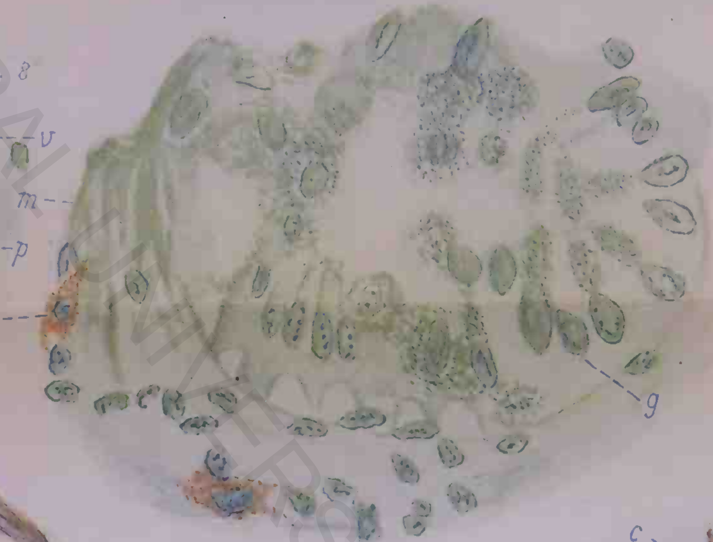


Fig. 13

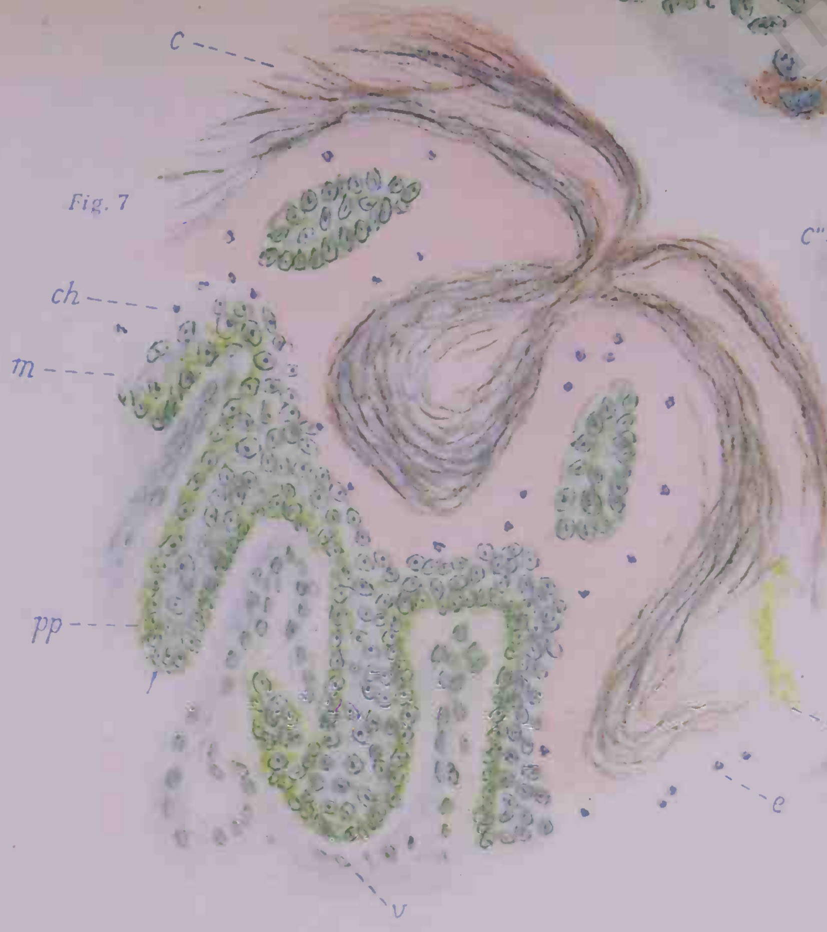


Fig. 7

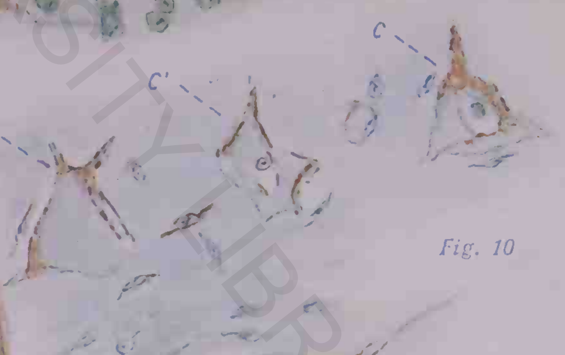


Fig. 10

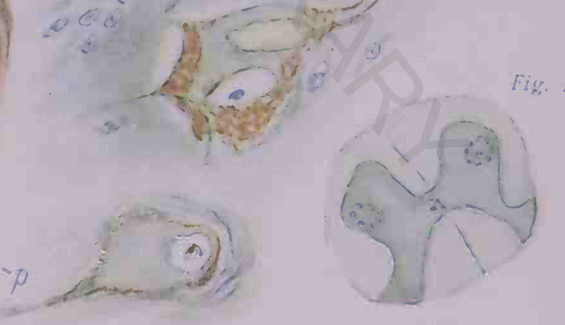


Fig. 11

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

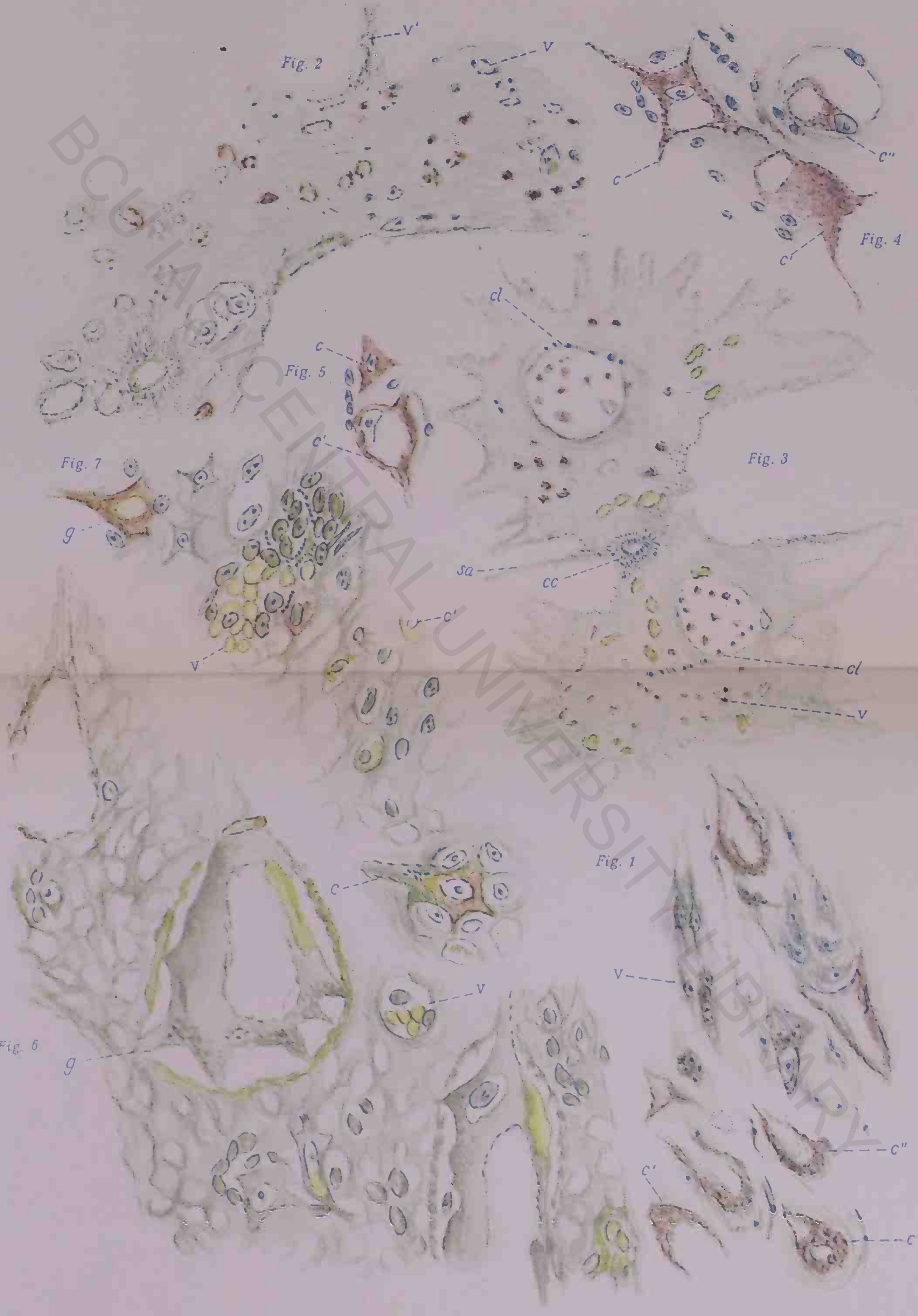


Fig. 2
V'
V
Fig. 4
c
c''
c'
cl
c
Fig. 5
c'
Fig. 3
Fig. 7
g
sa
cc
c'
cl
V
V
Fig. 1
c
V
V
Fig. 6
g
c''
c'
c

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU „M. EMINESCU" IAŞI

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

VII

STATISTICA

O statistică exactă a pelagroşilor se impune din diferite puncte de vedere. Mai întîi, trebuie să cunoaştem numărul pelagroşilor pentru a putea aprecia importanţa bolii ca boală populară şi apoi pentru a ne putea orienta asupra mijloacelor ce trebuiesc întrebuinţate pentru a stîrpi acest flagel. Trebuie să mai cunoaştem acest lucru, această fluctuaţie a bolii, în raport cu mijloacele întrebuinţate pentru a o vindeca. În al doilea rînd este important să stabilim pe o bază ştiinţifică o serie de probleme nerezolvate definitiv, privind această boală. Totuşi este greu de făcut o statistică exactă a pelagroşilor, din cauza dificultăţilor de a stabili diagnosticul în unele faze ale bolii, din cauza insuficienţei numerice a personalului sanitar şi mai ales a persoanelor bine instruite pentru recunoaşterea bolii. Astfel, în timpul şi imediat după ocupaţia germană în România, statisticile arătau un număr aşa de mic de pelagroşi, încît s-ar fi putut crede că boala dispăruse în timpul războiului; dar consultînd statisticile cîtorva judeţe, făcute de persoane competente şi bine asistate, m-am convins că boala nu dispăruse deloc; ea scăzuse într-adevăr, dar acest lucru se datora, în mare parte, mortalităţii pelagroşilor din cauza mizeriei, războiului şi a ocupaţiei. Este posibil ca scăderea cazurilor noi după război, să fie datorită bunului trai al ţăranilor după ocupaţie, din cauza ridicării enorme a preţului produselor agricole, în aşa fel încît ţăranii puteau să ducă o viaţă de abundenţă şi să se hrănească chiar mai bine decît locuitorii oraşului.

În linie generală, m-am convins că statisticile care arătau o scădere bruscă a numărului pelagroşilor de la un an la altul sînt eronate, căci pelagra revine fatal, în fiecare an, în marea majoritate a cazurilor şi nu permite deci o astfel de scădere bruscă; creşterea cazurilor poate să se producă brusc, în timpul anilor recoltelor proaste sau din importarea recoltelor stricate din străinătate.

Totuşi, în România, de cînd s-a făcut o mai bună statistică, începînd din anul 1888, boala pare să se fi mărit în fiecare an, excepţiunile aparente fiind datorite de obicei duratei serviciului militar, care în România nu este stabil, ci este influenţat foarte mult de consideraţiuni politice. Aceste circumstanţe m-au determinat să mă

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

bazez mai mult pe o întreagă serie de observaţii personale, luate cu multă grijă, decît pe statisticile generale, şi m-au obligat să elimin pe acelea care arată bruşte scăderi ale numărului pelagroşilor. În acest fel, am putut ajunge să rezolvăm mai multe chestiuni controversate şi să găsim noi fapte importante.

Să privim mai întîi întinderea şi topografia bolii. Cîţi pelagroşi sînt în Romînia? Voi începe prin a da cîteva cifre, privind pelagra în alte ţări. Nu este îndoielnic că, în timp ce pelagra, care era la noi în continuă creştere pînă la războiul mondial, este în descreştere în alte ţări unde ea bîntuise mai înainte. În Spania, unde îşi făcuse apariţia acum mai mult de 2 secole, nu mai există nici o statistică exactă a bolii — cel puţin după cunoştiinţa mea — dar cu siguranţă că ea trebuie să fie în descreştere evidentă. La fel în Franţa, unde astăzi se mai găsesc cu greu urmele acestei boli. În Italia erau în 1902 aproape 1 400 000 pelagroşi, în 1912 numai 33 859 şi în 1913 nu erau decît cîteva cazuri noi. În regiunile cele mai încercate se socotea un pelagros la 50—100 locuitori şi 200—500 morţi de pelagră pentru 10 000 de bolnavi. În Romînia, în 1888 se socoteau 10 000 de pelagroşi, număr inferior realităţii, căci nu se cunoşteau în această epocă toate manifestările boalei. În 1892, se socoteau 16 500, în 1893, 7000, în 1894, 6600, în 1895, 7500, număr inferior realităţii din cauza decadenţei Serviciului sanitar. În 1896, 13 000; în 1897, 19 000; în 1898, 21 000; în 1899, 32 000, în 1910, 53 480; în 1911, 80 000; în 1912, o nouă decădere a serviciului sanitar (economii exagerate, lipsă de personal), 37 191 cazuri (după alte statistici 45 869 pelagroşi).

Se pare deci că pelagra a fost în descreştere în 1912, totuşi, acest fapt nu se acordă cu datele anului 1911, cînd erau aproape 80 000 pelagroşi. Deci, nu se puteau vindeca în 1912 mai mult de jumătate, cu toate că mijloacele terapeutice au fost perfecţionate şi mai ales atoxilul a fost întrebuinţat pe o scară mare.

Ceea ce rezultă din aceste cifre este că nu se poate să avem o prea mare încredere în datele statistice, pentru a stabili numărul pelagroşilor în Romînia.

Topografie. Cel mai mare focar de pelagră se găseşte în Moldova şi mai ales în judeţele Roman, Tutova, Tecuci, Covurlui, unde 2% din populaţie este atinsă. În judeţele Botoşani şi Dorohoi 1% din populaţie este atinsă, şi acum în urmă, boala a trecut şi în Muntenia, unde face ravagii în judeţele Dîmboviţa, Ilfov, Mehedinţi şi Vlaşca. În judeţul Prahova, mai înainte foarte încercat, numărul bolnavilor a scăzut, probabil din cauza ameliorării stării populaţiei prin descoperirea întinselor regiuni petrolifere. Iată un tablou, care arată numărul pelagroşilor în judeţele cele mai încercate:

În	1898	jud.	Roman	are	1939	pelagroşi	
	,,	,,	Teleorman	,,	1425	,,	
	,,	,,	Covurlui	,,	1329	,,	
	,,	,,	Tutova	,,	1262	,,	
În	1898	jud.	Botoşani	,,	1207	,,	
În	1904	,,	Roman	,,	6524	,,	
	,,	,,	Neamţ	,,	2403	,,	
	,,	,,	Dorohoi	,,	2369	,,	
	,,	,,	Dîmboviţa	,,	2355	,,	
	,,	,,	Vîlcea	,,	2157	,,	
	,,	,,	Covurlui	,,	1866	,,	
	,,	,,	Prahova	,,	1858	,,	
În	1906	,,	Roman	,,	6740	,,	65 ‰
	,,	,,	Dîmboviţa	,,	7535	,,	33,9‰
	,,	,,	Covurlui	,,	2747	,,	22 ‰
	,,	,,	R. Sărat	,,	2926	,,	21,3‰
În	1910	,,	Roman	,,	3230	,,	29 ‰
	,,	,,	Vîlcea	,,	5807	,,	26,5‰
	,,	,,	Muscel	,,	2808	,,	21,7‰
	,,	,,	Neamţ	,,	2709	,,	21,6‰
	,,	,,	R. Sărat	,,	3002	,,	19 ‰
	,,	,,	Vaslui	,,	2275	,,	19 ‰
	,,	,,	Dorohoi	,,	3554	,,	18,3‰
	,,	,,	Tecuci	,,	2048	,,	15 ‰

Probabil că din aceste ţinuturi, boala s-a întins asupra regiunilor vecine, Bucovina, Transilvania, Banatul.

PELAGRA LA PRIZONIERII ROMÎNI DE RĂZBOI

În taberele de la Cotroceni şi în lazaretele Seminarului central unde erau internaţi prizonierii romîni şi ruşi, s-au observat la începutul lunii mai, numeroase cazuri de pelagră şi de scorbut. Fiind trimis de administraţia sanitară germană pentru a studia aceste cazuri, am observat că în timp ce ruşii făcuţi prizonieri în Dobrogea şi internaţi împreună cu soldaţii noştri cu care au trăit în aceleaşi condiţii, nu făcuseră cazuri de pelagră, ci numeroase cazuri de scorbut, la soldaţii noştri, am întîlnit pe lîngă alte afecţiuni, cîteva cazuri de pelagră asociate cu scorbut. Printre bolnavii romîni din tabăra de prizonieri, 26 fuseseră internaţi mai înainte în Macedonia şi numai aceştia au suferit înaintea războiului de pelagră; toţi ceilalţi s-au îmbol-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

năvit pentru prima dată în iarna sau în primăvara anului 1916, din cauza frigului intens, a oboselii prea mari şi a hranei insuficiente. Bolnavii povestesc că au primit ca hrană, pîine preparată în mare parte cu porumb, 800 g pe zi pentru trei indivizi; cu toate că erau bolnavi, ne-au spus că li s-a dat pe lîngă aceasta, puţină făină de porumb într-un fel de supă, care nu era altceva decît apă, în care au fiert ierburi. Acestor fapte li s-a adăugat şi un frig extraordinar, lipsa hainelor calde şi a ciorapilor, marşurile obositoare şi eforturile supraomeneşti a muncilor grele, ca cea cu tîrnăcopul, deszăpeziri etc.

Insuficienţa alimentară a fost atît de mare la aceşti prizonieri, încît ei nu mai puteau merge, fiind obligaţi să stea în pat. 20 soldaţi romîni pelagroşi care au fost internaţi în Germania au spus că s-au îmbolnăvit în condiţii asemănătoare. O mare parte din aceştia din urmă au mîncat pîine preparată cu porumb. La mai mulţi dintre ei nu s-a putut constata consumarea pîinii cu porumb sau numai porumb simplu. Prizonierii ruşi, care au trăit în condiţii asemănătoare, dar care au primit în acelaşi timp alimente hrănitoare de la misiunea rusă, nu s-au îmbolnăvit de pelagră.

Cazurile de pelagră s-au prezentat de asemeni şi în timpul iernii, printre prizonierii romîni internaţi în ţară, în timp ce printre ruşii internaţi împreună cu soldaţii noştri şi trăind în aceleaşi condiţii, nu s-a observat pînă în prezent nici un caz de pelagră. La aceştia din urmă, precum şi la soldaţii turci care au îndurat frig şi o mare umiditate, precum şi o alimentaţie insuficientă şi unilaterală, s-au observat cazuri de scorbut.

Pelagra a apărut de obicei la soldaţii noştri sub o formă particulară. Boala a început iarna şi în toate cazurile observate ea a început cu dureri de rinichi, dureri musculare în picioare, insomnie, lipsă de forţă şi ameţeli. Apoi au apărut şi dureri de stomac cu *pirozis* foarte pronunţat şi adesea diaree. În primăvară, simptomele s-au complicat cu erupţia caracteristică a pielii, cu senzaţia de arsură, de tumefacţie, de roşeaţă cu descuamaţie a feţii şi a regiunii dorsale a mîinilor. Bolnavii erau de obicei excesiv de slăbiţi, prezentînd cel mai adesea o descuamare a pielii pe picioare. Reflexul rotulian este micşorat sau exagerat, dar la majoritatea bolnavilor reflexele au dispărut complet şi la 4 din ei există o anestezie completă la presiune şi durere, atît superficială cît şi profundă. La 6 bolnavi există edeme ale gambelor şi ale picioarelor şi 4 bolnavi au prezentat diaree, care dura din iarnă (10 scaune lichide pe zi). În 2 cazuri cu edem, am intîlnit şi albuminurie. La internarea bolnavilor

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

în spital s-a găsit la unii descuamarea obrazului cu tumefacție și roșeață, fenomene ce dispăreau după cîteva zile, în așa fel încît nu se mai observau decît părți ale pielii lustruite și subțiate, în parte cu tendință de descuamare, de pigmentație și de formare a cicatricelor, precum și o turgescență a părților atinse. Aceste observațiuni arată mai întîi o oarecare predispoziție a romînilor de a reacționa față de pelagră în urma frigului, a marilor oboseli, a unei alimentații insuficiente, fapt ce s-a petrecut nu numai în țara noastră, dar și în străinătate. Aceste inconveniente au dat naștere scorbutului la ruși și la turci. Mai departe, s-a văzut că romînii se îmbolnăveau adesea în aceste condiții, de pelagră și de scorbut, în același timp.

În sfîrșit, toate cazurile examinate arată neexactitudinea teoriei lui Raubitschek, după care pelagra este produsă de acțiunea fotodinamică a razelor solare directe, care acționează pe tegumente devenite sensibile în urma insolației printr-o alimentație cu porumb, căci toți bolnavii care au suferit grav de pelagră, erau bolnavi cu mult înainte de îmbolnăvirea pielei. Noi vom supranumi această formă particulară „pelagra prizonierilor de război". O altă serie de studii este afectată cercetărilor făcute pe organele acestor pelagroși. Nu voi expune aci pe scurt decît rezultatele.

Afectarea gravă a sistemului nervos observată la bolnavii noștri, căreia nu i s-a dat încă pînă în prezent importanța cuvenită, ne face să admitem că sistemul nervos este de la început grav alterat și mai ales în sensul unor tulburări senzitive și trofonevrotice ale lombelor și al picioarelor.

Am examinat măduva spinării, mușchii și nervii picioarelor la un bolnav mort cu diaree, cu cașexie avansată și cu o pneumonie hpostatică, precum și la un alt bolnav mort cu paralizie și manie, și am văzut că aceste organe nu prezentau, în afara unui ușor edem și a unei hiperemii, alte modificări ale nervilor.

Mușchii prezintă o atrofie simplă sau hialină în unele locuri, cu semne de iritație sau de proliferare. Rădăcinile posterioare conțin multe celule mici rotunde, precum și numeroase celule mai mari stelate, de natură nevroglică, aceste din urmă fiind înșirate în lungul fibrelor nervoase. Aceste celule conțin adesea în protoplasma lor formații cu totul particulare, mici, rotunde sau ovalare pînă la mărimea unui limfocit, cu limite precise, și la un examen superficial ele par omogene și lucitoare. Ele prezintă metacromazie, colorîndu-se în violet cu tionină și sînt galbene pe preparatele colorate cu safranină anilinizată şi cu iod. Dacă se examinează bine aceste formaţiuni cu măriri mari, se vede că aceşti corpusculi se compun din două feluri de substanţe, o substanţă fundamentală palidă în care sînt dispuse mici bastonaşe lungi ascuţite şi puţin curbate, de obicei de lungimea corpusculului însăşi, aşezate unul alături de altul, cîteodată mai depărtate, şi atunci dispuse mai izolat. Aceşti corpusculi care amintesc cîteodată formele tinere (germenii seceriformi ai coccidiilor sau ai lui Eimerias), prezintă adesea în mijloc şi la extremităţi părţi mai clare, fără ca să se poată totuşi distinge o structură internă. Alături de aceşti corpusculi, care prin mărimea lor ocupă toată celula sau iau locul nucleului, sau se găsesc în protoplasma celulelor,... se mai găsesc în aceste celule, adesea, mici corpusculi liberi sub formă de semilună, de seceră, în serie sau în pachete.

Trebuie să adăugăm că mărimea acestor bastonaşe este foarte variabilă şi că corpusculii mari sînt formaţi de obicei din lungi bastoane, în timp ce corpusculii mici sînt formaţi mai degrabă în semilună, în seceră sau fuziformi, şi sînt mult mai mici. În numeroasele mele cercetări nu am reuşit să pun în evidenţă aceste formaţiuni decît prin ajutorul coloranţilor amintiţi. Chiar cu aceste procedee, elementele corpusculare se decolorează de obicei foarte repede. Nu putem să ne pronunţăm încă asupra naturii acestor formaţiuni. Pînă în prezent, nu am putut să le găsim decît în cîteva cazuri, în rădăcinile posterioare ale măduvei, în interiorul celulelor. Această localizare este remarcabilă, pentru că ea pare să confirme natura endogenă a alteraţiunilor pelagroase din măduva spinării terminală, pe care le-am descris de mult, în urma numeroaselor cercetări. În cazurile prezente, noi avem deci din nou alterări ale rădăcinilor posterioare, avînd totuşi un caracter cu totul particular şi care concordă cu simptomatologia acestei forme.

Simptomele iniţiale descrise aci, precum şi formaţiunile particulare observate în rădăcinile măduvei spinării, iau prin aceste cercetări, un aspect particular.

În strînsă relaţie cu simptomele gastrice, sînt modificările limbei, sialoreea, întîlnite în aceste cazuri de pelagră.

Vîrsta şi sexul pelagroşilor. — Analizînd tabloul statistic al anului 1888, cu toate că insuficient ca număr de pelagroşi, ne dă totuşi cîteva date preţioase asupra vîrstei la care începe pelagra, asupra influenţei sexului şi asupra distribuţiei sexului. Cu toate că se recunoaşte că în acest an, marele focar din Moldova e format din judeţele Tutova, Vaslui, Dorohoi, Tecuci, Neamţ, Roman, mai există încă un focar în Muntenia, și anume în județele bogate din Dîmbovița, Gorj, Vlașca. Am arătat totuși, că bogăția anilor buni, nu are nimic a face cu țăranul, care este totdeauna tot atît de îndatorat către proprietar și arendaș, și care se hrănește invariabil cu porumbul avariat și cu puțin pește sărat și putrezit. Vom reveni asupra stării economice a țăranului.

Dacă în statistica din 1888, Tutova și nu Romanul — de altfel ca și în anii următori — se găsește în fruntea județelor atinse, aceasta se explică prin faptul că în acel an, Serviciul sanitar al județului nu era încă obișnuit cu pelagra și că regretatul nostru colaborator dr. Vasiliu a fost acela care a depistat toate cazurile de pelagră din județ.

Copii pelagroși. Vedem în tabloul sinoptic al județului Roman că printre cei 10 600 pelagroși nu sînt decît 831 copii de la 0—12 ani, și analizînd mai de aproape această cifră, nu găsim nici un copil între 0 și 1 an, dar găsim 221 de copii între 1 și 2 ani și 611 copii, între 8 și 12 ani. Această din urmă cifră arată că începînd de la 1 la 8 ani, pelagra este foarte rară, în timp ce copiii mai mari sînt adesea atinși, ceea ce se explică prin munca grea la cîmp la care sînt supuși.

Femei pelagroase. Ceea ce domină această statistică este prezența femeilor. Cifra femeilor pelagroase în vîrstă de 20—40 de ani este mai mult decît dublă ca cea a bărbaților atinși de această boală; erau în 1912, în comunele rurale, 14 680 de oameni pelagroși (bărbați) și 24 860 femei pelagroase, adică cu 10 180 de femei mai mult, ceea ce corespunde la 69 de femei pentru 31 de bărbați; avem județe ca Argeș, Gorj, Ialomița, Vlașca, Dolj, Ilfov, Muscel și Prahova, unde proporția depășește încă această cifră. Acest fapt a fost explicat prin susceptibilitatea mai mare, alimentația mai frugală și surmenajul femeii, la care se adaugă nașterile și alăptările. Nu trebuie să uităm că disproporția este și mai mare între fete și băieți de 12—20 ani, decît între bărbați și femeile măritate. La această vîrstă, în anumite județe, proporția este de 3 femei pentru un bărbat și adesea mai mult, așa cum se întîlnește în județele Argeș, Brăila, Botoșani, Buzău, Covurlui, Dîmbovița, Dolj, Dorohoi, Ialomița, Iași și Ilfov. Acest fapt se explică prin aceea că viața sexuală a femeilor, cu efectele de oboseală și lucru greu, începe în comunele rurale la 12—14 ani și nu la 20. În alte județe, diferența este mai puțin mare. La copiii între 1—12 ani, diferența este insensibilă; în Rîmnicul Sărat, în 1910, erau 313 băieți și numai 148 fete bolnave. În Gorj, 76 băieți și 69 fete;

în Mehedinţi, 70 băieţi şi 69 fete. Luînd totalul cazurilor de pelagră la copii, se vede că sexul femenin domină (2573 băieţi şi 3033 fete). Mai dăm încă o statistică instructivă asupra vîrstei pelagroşilor din comuna Doljeşti, judeţul Roman, unul din cele mai încercate sate din Romînia. Aşa, între anii 1900—1911 : de la 0 la 5 ani nici un caz de pelagros ; de la 5 la 7 ani, 1 caz ; de la 7 la 14 ani, 4 cazuri ; de la 14 la 21 ani, 12 bărbaţi şi 14 femei ; de la 21 la 35 ani, 13 bărbaţi şi 33 femei ; de la 35 la 50 ani, 24 bărbaţi şi 56 femei ; de la 50 ani la 70 ani, 17 bărbaţi şi 30 femei ; peste 70 de ani, 2 bărbaţi şi 2 femei, în total 71 bărbaţi şi 137 femei.

Mortalitatea în pelagră poate fi judecată aproximativ prin cea observată în spitale, unde bolnavii de pelagră au fost îngrijiţi. Trebuie totuşi să admitem o mortalitate mai mică, prin faptul că numai pelagroşii cei mai grav bolnavi sînt îngrijiţi în spitale. În anii 1892—1897, dintre 22 288 de pelagroşi îngrijiţi în spitale, au murit 353, adică aproape 1,5%. Rezultă deci, o mică mortalitate, care este chiar sub 1,5%, luînd în considerare toţi pelagroşii din ultimii 10 ani.

Între 1898 şi 1904, printre internaţii în spitale în număr de 6397, au fost 99 de morţi, ceea ce revine aproximativ la 1,5%.

Cifrele din judeţe asupra mortalităţii sînt mult mai ridicate, probabil că s-au socotit şi morţii de diferite boli, din diferiţi ani. Astfel s-a găsit pentru anul 1912, 2141 morţi sau 5,8% şi în judeţul Roman chiar 8%. Într-adevăr în cîteva judeţe unde s-a făcut o statistică îngrijită, ca în judeţele Constanţa, Tecuci şi Ilfov, mortalitatea nu era decît de 1,8%, 1,6% şi 3,1%. Putem deci să apreciem mortalitatea de pelagră în Romînia, la 1,5—2%, constatînd în acelaşi timp greutăţile care provin din faptul că un pelagros poate să aibă în timp de 30 ani, 10 recidive, la distanţe de mai mulţi ani, ca să moară în cele din urmă după o astfel de recidivă sau de o altă boală. Pentru a arăta mişcarea pelagrei în timpul anilor, noi am publicat tabloul din diferiţi ani, precum şi un tabel general, asupra gravităţii bolii în diferitele judeţe. Rezultă, că din 1892, judeţul Roman este cel mai încercat, avînd în 1896, 14 300 de pelagroşi adică 15,67‰ din populaţie, după care urmează :

Covurlui	cu	1124	pelagroşi	15,0 ‰
Tutova	cu	1271	„	14,50‰
Tecuci	cu	919	„	9,17‰
Dîmboviţa	cu	944	„	5,0 ‰
Prahova	cu	1048	„	4,50‰

În ceea ce priveşte raportul între pelagroşii din comunele rurale şi cei din oraşe, statistica anului 1898 arată că într-adevăr, numărul primilor este de 25 de ori mai mare decît cel al pelagroşilor din oraşe (20 400 la 882).

În	1899	acest	raport	este de	30 637	la	1634
„	1890		„		39 148	„	1202
„	1901		„		33 701	„	1075
„	1902		„		35 061	„	1178
„	1903		„		39 240	„	1603
„	1904		„		42 084	„	1603

Aceste date nu sînt decît aproximative, căci în oraşe există spitale şi o parte din pelagroşii oraşelor sînt tocmai de origine sătească, veniţi pentru a se îngriji în spitale. În afară de aceasta, trebuie să ţinem socoteală de faptul că cea mai mare parte a oraşelor din Romînia trăiesc sub regimul satelor. Comparînd marile oraşe cu aceste oraşe mai mult rurale, diferenţa devine încă şi mai mare. Tot aşa, comparînd pelagroşii rurali cu cei urbani, vedem că pelagra este cu atît mai răspîndită cu cît numărul pelagroşilor urbani devine mai mic. Astfel, în 1906, la 54 656 de rurali, nu corespund decît 1626 de urbani. În ceea ce priveşte caracterul oraşelor se poate spune că oraşul este cu atît mai mare şi important, cu cît numărul pelagroşilor este mai mic. Astfel, aproape nu există pelagros originar din Bucureşti, exceptînd cîteva cazuri izolate care provin din periferia oraşului şi care trăiesc cu un regim rural. În 1910, oraşele reşedinţă de judeţ nu numărau decît 981 de pelagroşi, în timp ce oraşele mici, cu o populaţie inferioară ca număr, care trăiau sub un regim rural, numărau 5348 de pelagroşi.

Este interesant de constatat că, printre oraşele cele mai mari, reşedinţă de judeţ, Piatra Neamţ şi Bîrlad au un număr mai mare de pelagroşi. Astfel, în 1906, Piatra Neamţ avea 316 pelagroşi. O experienţă făcută în timpul ocupaţiei germane în Romînia, în 1916—18, arată condiţiile în care pelagra poate să invadeze oraşele mari, condiţii strict legate de consumarea porumbului avariat.

PELAGRA LA BUCUREŞTI

În urma unei ordonanţe a administraţiei militare germane din 27 februarie 1918, populaţia din Bucureşti a obţinut pîine pe cartelă, o pîine care se prepara cu făină de porumb şi cu făină de grîu. Recomandasem deja cu insistenţă în această epocă să se controleze porumbul înaintea întrebuinţării sale, fapt ce nu a fost luat în considerare; ulterior obţinînd porumbul cu care se făcea pîinea, precum

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

şi făina de porumb de la diferite mori, am putut constata că aceste alimente erau de proastă calitate şi că porumbul era umed. În afară de aceasta, am găsit totdeauna pe 10 probe, măcar una în care erau mai mult de 10% din grăunţe mucegăite sau putrede — mai ales embrionul acestora era putred. La fel şi făina de porumb avea un miros pătrunzător şi dezagreabil, era amară, de culoare galbenă murdar, era amestecată cu grăunţe negre conţinînd numeroşi microbi şi ciuperci. Încă de la început eram convins că trebuia să ne aşteptăm la apariţia pelagrei, atît din cauza acestor alterări, cît şi din cauza preparării defectuoase a acestei pîini mixte, care era formată în mare parte dintr-o masă compactă, grea, nefermentată; adăugaţi la aceasta că brutarii reuşeau să sustragă făina destinată pentru pîine şi în fine greutăţile la care locuitorii erau supuşi pentru a-şi putea procura această pîine, chiar în cantitate insuficientă.

Într-adevăr în luna mai, mai mulţi medici ne-au comunicat că au observat multe cazuri de pelagră, care s-au declarat la locuitorii din Bucureşti; mai ales T. Mironescu, şef de lucrări la institutul nostru şi medic de consultaţii gratuite la spitalul Colţea, mi-a atras atenţia asupra faptului, pe care el îl observase în serviciul său, printre bolnavii veniţi la consultaţiile zilnice, că mulţi bolnavi ai populaţiei Bucureştiului prezentau o formă incipientă de pelagră, în timp ce în anii precedenţi nu s-au constatat decît foarte rare cazuri de pelagră la Bucureşti, şi numai cazuri cu totul excepţionale, la locuitorii periferiilor capitalei, care trăiau sub un regim rural insalubru. Mai înainte, bolnavii de pelagră din spitalul Colţea veneau de la ţară, pentru a se îngriji în Bucureşti. Medicul de judeţ din Ilfov, care are îngrijirea periferiilor capitalei, mi-a confirmat acelaşi lucru, fiindcă în vreme ce el nu văzuse ani îndelungaţi pelagră în zona periferică a Bucureştiului, acum apăruseră numeroase asemenea cazuri.

De la anul nou pînă la 27 iunie, s-au prezentat la tratament, numai în serviciul de consultaţii gratuite al spitalului Colţea, 34 de persoane, locuind în Bucureşti şi suferind de pelagră ....

Bolnavii au fost examinaţi cu îngrijire de dr. T. Mironescu. Majoritatea persoanelor s-au îmbolnăvit în timpul postului de paşti, deci la sfîrşitul lunii aprilie şi la începutul lunii mai, unele dintre ele, care începuseră să consume înaintea altora porumb necontrolat, s-au îmbolnăvit înaintea primilor. Am văzut şi eu o parte din aceşti bolnavi care au fost examinaţi de medici superiori ai armatei de ocupaţie. Am putut să conving pe aceşti domni, de realitatea faptului că în perioada corespunzătoare din anii precedenţi, nu s-a observat la consultaţiile gratuite din capitală nici un bolnav de pelagră de origine din Bucureşti. La aceeaşi epocă, şi în celelalte spitale s-au prezentat bolnavi de pelagră din Bucureşti, bine înţeles în afară de numeroşi ţărani atinşi de pelagră, care veniseră de la ţară pentru a se îngriji în spitalele capitalei. În urma acestor observaţii, nu există nici un dubiu că în anii precedenţi nu a existat acest fel de alimentaţie generală şi obligatorie a populaţiei Bucureştiului cu porumb stricat şi deci, nu a fost pelagră în Bucureşti. În consecinţă, epidemia acestui an este datorită consumării porumbului stricat, ca principal aliment obligatoriu al bucureştenilor. Pot să mai adaug că, graţie constatărilor şi insistenţelor mele, acest regim s-a schimbat repede, s-a furnizat bucureştenilor pîine bună din grîu şi epidemia a încetat rapid.

În ceea ce priveşte forma de pelagră observată la populaţia capitalei, cea mai mare parte din cazurile incipiente erau uşoare. Totuşi, s-au prezentat în acest an, atît în Bucureşti cît şi în judeţul Ilfov, mai multe cazuri grave şi mai multe cazuri mortale decît în anii precedenţi. Am înregistrat schimbări în aspectul bolii, analoge celor ce se observă de obicei la noi în anii cînd recolta de porumb este proastă şi cînd consumaţia de porumb stricat este mare. Faptul că o stare de subnutriţie, mai ales la convalescenţi şi la persoanele debile joacă un rol favorizînd apariţia pelagrei, era deja cunoscut şi am putut să-l confirm din nou. Totuşi, în locurile unde nu se consumă porumb, nu se produc epidemii de pelagră nici chiar în timp de foamete.

Deoarece amestecul porumbului avariat în pîine a început a se practica la începutul lui martie, iar pelagra a început să apară la începutul lui mai, putem să conchidem că după 2 luni, chiar de la consumarea aproape exclusivă a unui porumb avariat, pelagra poate să-şi facă apariţia. Într-adevăr, toţi bolnavii ne spun că hrana lor consta în această epocă, mai ales din pîine din făină de grîu amestecată cu mălai stricat. Fără îndoială deci, că acest regim este acela care a dat naştere apariţiei pelagrei. În aceste cazuri, noi am văzut apărînd chiar din luna mai dureri în membre, dureri sacrate, o debilitate generală, pirozisul caracteristic, ca după cîteva săptămîni să apară eritemul cu arsuri şi descuamare; acestea din urmă erau urmate de formarea de pigment. Bolnavii aveau şi diaree.

De îndată ce m-am convins de apariţia pelagrei, am cerut administraţiilor competente să ia următoarele măsuri:

1) să suprime alimentaţia cu porumb în capitală;

2) să admită o nutriţie mai bună şi mai abundentă a populaţiei rău hrănite ;

3) să distribuie bolnavilor, la preţuri avantajoase, grăsime, lapte, ouă şi brînză, sau carne şi legume şi să se înceteze a le mai da porumb ;

4) să se stabilească, printr-o anchetă, cazurile de pelagră care trebuiesc îngrijite. Aceste propuneri au fost în parte admise şi au contribuit pe cît se pare, la stingerea epidemiei şi la restabilirea rapidă a bolnavilor.

Dacă mai era încă nevoie de probe pentru a stabili în mod cert că apariţia pelagrei este în raport cu consumul porumbului ca aliment de primă importanţă, aceste observaţiuni puteau desigur să servească ca probe de netăgăduit. De asemenea, opinia bine fundamentată că numai porumbul stricat este cel ce produce apariţia pelagrei, găseşte în aceste studii o nouă confirmare, prin consumarea pîinii de porumb necontrolată sau constatată stricată, care a produs în cazurile noastre, forme grave de pelagră, puţin timp după consumarea acestui porumb.

În sfîrşit, prin aceste observaţiuni am putut pentru prima dată să stabilesc durata incubaţiei în pelagră.

Iată statistica pelagroşilor anului 1912, făcută în scopul de a arăta *raportul pelagroşilor cu starea economică a comunelor şi cu recolta rea de porumb.*

Vîlcea : 2293 de cazuri de pelagră. Dintre cele 107 comune ale judeţului, 35 aveau mai mult de 25 de pelagroşi şi 7 aveau mai mult de 50. Se găseau în acel judeţ 2 comune cu o stare economică detestabilă, şi în aceste comune se întîlnea numărul cel mai mic de pelagroşi. Printre 7 comune care conţineau pelagroşi, numai 5 au avut o recoltă de porumb stricat.

Roman : 2206 de pelagroşi. Dintre 48 de comune din judeţ, 18 au mai mult de 40 pelagroşi şi 4 mai mult de 130. În 2 comune cu o stare economică detestabilă, locuitorii erau în foarte mare număr bolnavi de pelagră. Dintre 22 de comune cu pelagroşi, 13 au avut o recoltă de porumb avariat, totuşi porumbul a fost avariat şi în alte 13 comune în care nu s-a găsit decît un mic număr de pelagroşi.

Tecuci : 2069 de cazuri de pelagră. Printre 43 comune din judeţ, 17 aveau mai mult de 35 pelagroşi şi 8 mai mult de 103. În acest judeţ 4 comune se prezintă într-o stare economică foarte proastă. Ele aveau numărul cel mai mare de pelagroşi. Din 25 comune care aveau pelagroşi, 23 au avut o recoltă proastă de porumb.

Neamţ : 1075 de cazuri de pelagră. Dintre 50 comune din judeţ, 6 din ele aveau mai mult de 60 de pelagroşi şi 5 mai mult de 80. În acel judeţ, 2 comune prezentau multă pelagră şi o stare economică detestabilă. Din 11 comune cu pelagroşi, numai 7 au avut o recoltă de porumb stricat.

Vaslui : 1822 de cazuri de pelagră. Printre 53 comune din judeţ, 11 aveau mai mult de 25 de pelagroşi, 8 mai mult de 56 de pelagroşi şi 2 mai mult de 110 pelagroşi. Dintre 21 de comune cu mulţi pelagroşi, 9 au avut o recoltă de porumb stricat.

Buzău : 1240 de cazuri de pelagră. Dintre 96 comune din judeţ, 4 aveau mai mult de 50 de pelagroşi şi 3 mai mult de 70. În acest judeţ, 10 comune se găseau într-o stare economică rea. Printre 7 comune cu mulţi pelagroşi, 6 au avut o recoltă de porumb stricat. De altfel, porumbul a fost stricat şi în alte 13 comune, în care se întîlneau mai puţin de 10 pelagroşi.

Tutova : 1028 de cazuri de pelagră. Dintre 62 comune din judeţ, 16 aveau mai mult de 20 pelagroşi şi 8 mai mult de 30. Erau în acest judeţ, 6 comune cu o stare economică detestabilă. Printre 62 comune cu mulţi pelagroşi, numai 27 au avut o recoltă de porumb stricat. Într-o comună unde porumbul a fost stricat, nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Suceava : 1521 de cazuri de pelagră. Printre 46 de comune ale judeţului, 3 au mai mult de 40 de pelagroşi, 2 mai mult de 80 şi 5 mai mult de 103. Se găseau în judeţ, 4 comune cu o stare economică detestabilă. Printre 15 comune cu mulţi pelagroşi, 14 au avut o recoltă de porumb stricat. Porumbul a fost stricat şi într-o comună unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Putna : 1001 de cazuri de pelagră. Dintre 79 comune ale judeţului, 9 aveau mai mult de 25 de pelagroşi şi 4 mai mult de 56. Se găseau în acest judeţ, 3 comune cu o stare rea economică. Printre 13 comune cu numeroşi pelagroşi, numai 9 au avut o recoltă de porumb avariat.

Prahova : 990 de cazuri de pelagră. Printre 112 comune ale judeţului, 3 aveau mai mult de 20 de pelagroşi şi 5 mai mult de 30 de pelagroşi. Se găseau în acest judeţ, 23 comune cu o proastă stare economică. Dintre 8 comune care aveau pelagroşi, 6 au avut o recoltă de porumb compromisă, dar porumbul a mai fost avariat şi în alte 29 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Ilfov : 975 de cazuri de pelagră. Dintre 91 comune ale judeţului, 15 aveau mai mult de 20 de pelagroşi şi 2 mai mult de 52. S-au găsit în acest judeţ, 2 comune cu o proastă stare economică. Dintre 17 comune cu un număr mai mare de pelagroşi, 6 comune au avut o proastă recoltă de porumb. Porumbul însă a fost avariat şi în alte 4 comune unde nu s-au găsit cazuri de pelagră.

Mehedinţi : 962 de cazuri de pelagră. Dintre 154 comune ale judeţului, 10 au avut mai mult de 46 de pelagroşi şi 3 mai mult de 60. Se găseau în acel judeţ, 20 comune cu o stare economică proastă. Printre 13 comune cu pelagroşi, 7 au avut o recoltă proastă de porumb, dar recolta a fost proastă de asemeni în 79 comune, unde nu s-au întîlnit cazuri de pelagră.

Iaşi : 973 de cazuri de pelagră. Dintre 38 de comune ale judeţului, 10 comune au mai mult de 25 de cazuri de pelagră şi 5 mai mult de 50. În acest judeţ, 2 comune au o proastă stare economică. Printre 15 comune cu pelagroşi, 12 au avut o recoltă de porumb avariat.

Ialomiţa : 927 de cazuri de pelagră. Dintre 84 de comune ale judeţului, 11 au avut mai mult de 20 de pelagroşi şi 3 mai mult de 40. Dintre 14 comune cu pelagroşi, 3 comune au avut o recoltă de porumb avariat. Porumbul avariat a mai fost şi în alte 5 comune, unde nu s-au întîlnit cazuri de pelagră.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Vlaşca : 884 de cazuri de pelagră. Dintre 98 comune ale judeţului, 10 conţineau 18 pelagroşi şi 9 mai mult de 30. Se găsesc în acest judeţ, 19 comune cu o proastă stare economică. Dintre 19 comune cu mulţi pelagroşi, numai una singură a avut o recoltă de porumb avariat.

Gorj : 835 de cazuri de pelagră. Dintre 108 comune ale judeţului, 7 aveau mai mult de 20 de pelagroşi. Se găseau în acest judeţ, 11 comune cu o stare economică detestabilă. Dintre 7 comune unde erau cei mai mulţi pelagroşi, 6 au avut o recoltă de porumb avariat. Totuşi, porumbul avariat a mai fost şi în alte 4 comune, unde numărul pelagroşilor a fost sub 6.

Fălciu : 821 de cazuri de pelagră. Dintre 35 comune ale judeţului, 10 au mai mult de 20 de pelagroşi, 6 mai mult de 59 şi 2 mai mult de 101 pelagroşi. În acest judeţ, 3 comune aveau o stare economică detestabilă. Dintre 18 comune cu pelagroşi, 15 au avut o proastă recoltă de porumb.

Covurlui : 662 de cazuri de pelagră. Dintre 18 comune ale judeţului, 9 au avut mai mult de 17 cazuri şi 5 mai mult de 56. În acest judeţ, o singură comună avea o stare economică proastă şi aci se găseau 56 pelagroşi. Dintre 16 comune avînd mai mult de 17 pelagroşi, numai 4 au avut o recoltă de porumb compromisă.

Romanaţi : 661 de cazuri de pelagră. Dintre 46 de comune ale judeţului, 13 aveau mai mult de 20 de pelagroşi. Se găseau în judeţ, 4 comune cu o proastă stare economică, în timp ce printre 13 comune care aveau cea mai multă pelagră, numai 4 au avut o proastă recoltă de porumb.

Olt : 761 de cazuri de pelagră. Dintre 45 de comune ale judeţului, 4 aveau fiecare mai mult de 30 de pelagroşi, 3 mai mult de 60. În acest judeţ, 7 comune aveau o stare proastă economică. În aceste comune numărul pelagroşilor era cel mai mic. Dintre 7 comune care aveau mai multă pelagră, numai 3 au avut o recoltă de porumb avariat, porumb care a fost stricat şi în alte 6 comune, unde nu s-a întîlnit nici un caz de pelagră.

Teleorman : 725 de cazuri de pelagră. Dintre 103 comune ale judeţului, 10 aveau mai mult de 21 de pelagroşi şi 63 mai mult de 8. În acest judeţ, o singură comună avea o proastă stare economică. În 73 de comune cu pelagroşi, recolta porumbului a fost bună, dar bolnavii au mîncat porumb avariat. În alte 2 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră, ţăranii au mîncat acelaşi porumb.

Botoşani : 624 de cazuri de pelagră. Dintre 42 de comune ale judeţului, 3 aveau mai mult de 40 de pelagroşi şi 4 mai mult de 50. În acest judeţ, 6 comune aveau o proastă stare economică. Dintre 7 comune pelagroase, 5 au avut o recoltă de porumb avariat, recoltă ce a fost asemănătoare în alte 4 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Muscel : 535 de cazuri de pelagră. Printre 50 de comune din judeţ, 2 aveau mai mult de 50 de pelagroşi şi 15 mai mult de 30. În acest judeţ, 8 comune aveau o proastă stare economică. Dintre 17 comune pelagroase, 15 au avut o recoltă proastă. Aceeaşi recoltă a existat şi în alte 14 comune în care erau mai puţin de 10 pelagroşi.

Brăila : 458 de cazuri de pelagră. Dintre 41 de comune din judeţ, 2 aveau mai mult de 30 de pelagroşi şi 2 mai mult de 70. 19 comune din judeţ au o proastă stare economică. Dintre 4 comune pelagroase, una singură a avut o recoltă avariată, recoltă asemănătoare altor 5 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Rîmnicu-Sărat : 126 de cazuri de pelagră. Dintre 48 de comune ale județului, 3 aveau mai mult de 10 pelagroși și 13 mai puțin de 10. Patru comune aveau o proastă stare economică. Dintre 16 comune pelagroase, 14 au avut o recoltă avariată, asemănătoare cu cea a altor comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Dolj : 184 de cazuri de pelagră. Printre 115 comune ale județului, 21 aveau mai mult de 25 de pelagroși și 9 mai mult de 50. Șase comune aveau o stare economică
proastă. Dintre 30 comune pelagroase, numai 16 au avut o recoltă avariată, asemă-
nătoare altor 3 comune, unde nu s-a întîlnit nici un caz de pelagră.

Constanța : 74 de cazuri de pelagră. Dintre 70 de comune ale județului, 2 aveau mai mult de 10 pelagroși și 20, fiecare cu mai puțin de 10 pelagroși ; în acest județ, o singură comună avea o proastă stare economică. Dintre comunele pelagroase, una singură conținea cei mai mulți pelagroși și ea a avut o recoltă proastă de porumb, asemănătoare unei alte comune, în care nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Tulcea : 11 cazuri de pelagră. Dintre 21 de comune ale județului, 6 aveau cazuri de pelagră. În județ, 2 comune aveau o proasă stare economică. Dintre 6 comune pelagroase, numai 3 au avut o recoltă de porumb avariat, asemănătoare altor 3 comune, unde nu s-a întîlnit nici un caz de pelagră.

În ceea ce privește gradul bolii s-au distins trei stadii, fapt care
nu este rațional, fiindcă nu se pot pune limite precise între diferitele
manifestări ale bolii, întrucît fiecare medic judecă în alt fel cele 3 grade
oficiale. Numai primul grad, adică cazurile recente sînt mai limitate
și pot să ne servească ; acest stadiu arată că marea înmulțire a bolii
este reală și nu depinde de faptul de a fi depistat mai bine cazurile
ascunse, căci această mărire coincide cu mărirea cazurilor recente.
Astfel în 1910, numărul cazurilor recente a fost următorul :

Roman	1500	Dorohoi	1235
Vîlcea	3329	R. Sărat	593
Muscel	1381	Vaslui	1110

Noi am ridicat problema *cazurilor suspecte,* în scopul de a face
lumină în ipoteza lui Umnus, care susține că numai porumbul pig-
mentat (de culoare galbenă fluorescent) este cel ce produce eritemul
pelagros sub influența razelor solare. Considerăm cazuri suspecte, acei
bolnavi care, cu toate că prezintă cîteva simptome de pelagră, nu
prezintă totuși eritemul caracteristic al acestei boli. Astfel, cu toate că
în majoritatea regiunilor unde s-a consumat porumb alb, existau cazuri
suspecte de pelagră, adică fără toate simptomele caracteristice, printre
care eritemul, erau județe unde nu se consuma decît porumb alb, ca
județele Brăila, Iași, Gorj, și unde pelagra avea toate simptomele
clasice și eritemul.

Pe de altă parte, există într-adevăr județe, ca Putna, unde se
consuma în 37 de comune porumb alb și unde se constată 30 de cazuri
fără leziuni manifeste ale pielii. Dar trebuie să apreciem aceste fapte

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cu rezerve, căci este posibil să fie vorba, în parte, de cazuri nepelagroase sau examinate într-o epocă în care nu era eritem. Rezultatele cele mai contradictorii au fost obținute în ceea ce privește problema bunei sau proastei calități de porumb consumat. Într-alt capitol, vom vedea că mai ales în anii unei recolte bune de porumb, țăranul, care trebuie să lucreze întotdeauna la proprietar este foarte prost hrănit și cel mai adesea este hrănit cu porumb stricat, căci el își neglijează propria-i recoltă pentru a lucra la proprietar. Deci, mai ales în anii de recoltă bună, țăranul trebuie să se hrănească cu porumb stricat. Din rezultatul anchetei, trebuie conchis că adesea, țăranii au suferit de pelagră în comunele în care recolta de porumb a fost excelentă, căci aceasta nu împiedică pe proprietar să-l hrănească pe țăran cu un porumb stricat, și ca el să nu fi putut recolta propriul său porumb decît prea devreme sau prea tîrziu, tocmai din cauza angajamentului său cu proprietarul.

Totuși, putem constata în linie generală, că în județele unde era mai multă pelagră, erau în același timp mai multe comune care au consumat porumb avariat. Astfel, în Dorohoi erau 265 de pelagroși și porumbul avariat a fost consumat în 40 de comune.

În Vîlcea,	2293	pelagroși,	porumb avariat în	19	comune
În Vaslui	1882	,,	,,	26	,,
În Tecuci	2069	,,	,,	19	,,
În Neamț	1865	,,	,,	27	,,
În Roman	3719	,,	,,	17	,,
În Suceava	1521	,,	,,	26	,,

Însă și în alte județe, cu puțini pelagroși, s-a consumat porumb avariat ca în:

Gorj	835	pelagroși cu	50	comune cu porumb avariat
Mehedinți	962	,,	34	,,
Prahova	990	,,	49	,,

Nici problema *mortalității prin pelagră* nu a fost bine lămurită prin această anchetă. În orice caz, cifra morților este totdeauna mai exactă decît cea a bolnavilor. Mai ales numărul pelagroșilor este greu de stabilit, căci sînt multe cazuri de pelagră ce se recunosc cu greu. Ar fi trebuit să luăm o serie de ani și să calculăm media, căci pelagra persistînd ani îndelungați, același bolnav este socotit de 5 sau de 10 ori printre cei vii și o singură dată printre cei morți. Adesea, dintr-un număr mare de vechi pelagroși, în urma unui an de foamete sau de război, se constată o mare mortalitate, fiindcă bolnavii sînt foarte sensibili unui regim sever. Ne putem deci înșela foarte grav, în privința mortalității. Astfel, se găsesc adesea comune sau județe învecinate care au același regim, cu mari diferențe de cifre. În Romînia, au murit de pelagră în 1912, 2141 de persoane, deci 5,8%; dar, în județul Prahova, printre 990 de pelagroși au murit 177, deci 18%, în timp ce în județul vecin Ilfov, printre 975 de pelagroși, nu au fost decît 30 de decese, adică 3,1%. Din cele 2 județe din Dobrogea, județul Tulcea avea o mortalitate de 30% și jud. Constanța de 1,8%. Această diferență depinde numai de micul număr de pelagroși; astfel la Tulcea din 11 au murit 3 și nu este vorba decît de o întîmplare, care nu poate să însemne o mortalitate de 30%.

S-a afirmat fără probe, că atoxilul dă loc la recidive grave, care adesea sînt mortale, cu toate că nimeni nu poate nega că această preparație este cea mai eficace contra pelagrei. Pelagra fiind o boală prin excelență periodică, este natural că acest tratament nu poate să împiedice complet noile pusee mai mult sau mai puțin grave, dar în ceea ce privește mortalitatea la cei tratați, statistica arată contrariul, căci mortalitatea de pelagră în Romînia în anul 1912, atunci cînd atoxilul nu era întrebuințat pe o scară generală, era de 5,8%, în timp ce aceea din județul Roman, unde toți pelagroșii au fost tratați cu atoxil, a fost de 5,2%. Nu se poate deci vorbi de o creștere a mortalității produsă de atoxil, ci mai degrabă de o scădere a ei.

Făcînd o inspecție în acest județ, ne-am putut într-adevăr convinge de marele număr de vindecați. În alte județe de vechi pelagroși, unde pelagroșii nu au fost tratați, ei continuă să sufere mai mult sau mai puțin, de boala lor.

Statistica arată într-adevăr că cea mai mare mortalitate de pelagră există tocmai în județele unde atoxilul nu a fost întrebuințat sau a fost puțin întrebuințat, ca în județul Muscel, unde mortalitatea era de 20%; în Prahova era de 18%, în Vaslui de 18%, în Buzău de 10,4%, în Brăila de 16,6%. Iată deci, o legendă distrusă prin datele statistice, cu atît mai sigure cu cît este vorba de morți, care sînt mai bine cunoscuți în statistici decît bolnavii, care scapă adesea anchetelor.

Dar și alte afirmații, mai ales în ceea ce privește *etiologia pelagrei*, au fost infirmate de această statistică, ca de pildă cea a lui Sambon, care prin anchetele lui A. Babeș a fost serios zdruncinată. Sambon afirmă, așa cum am văzut, că pelagra este transmisă prin mușcătura de simulia, care pentru multiplicarea sa, are nevoie de trestii și de ape cu un curs rapid. Într-o serie de comune cu ape cu un curs rapid, cu trestii și simulii, nu există pelagră (Cerași, Drajna de Sus, Popeștii de jos etc.), în timp ce într-un mare număr de comune cu apă

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

curgătoare, fără trestii şi fără simulia, pelagra face ravagii. În Tutova, 48 de comune neavînd trestii, stufiş, păpuriş şi deci nici simulia, sînt totuşi foarte încercate de pelagră. În judeţul Vlaşca mai multe comune cu ape repezi şi stuf nu au pelagră şi multe altele, care nu au apă şi nici trestii, sînt dintre cele mai încercate de pelagră. Prin aceste constatări, ipoteza lui Sambon este definitiv înlăturată. Cum acest autor presupune că există un antagonism între malarie şi pelagră, am organizat o anchetă în toată ţara, care ne-a dus la concluzia că aproape în toate comunele unde există pelagră, bîntuie şi malaria, şi adesea, comunele cele mai paludice sînt în acelaşi timp şi cele mai pelagroase.

Pînă în ultimul timp, problema *duratei incubaţiei* pelagrei a fost necunoscută; această împrejurare, precum şi periodicitatea şi lunga durată a bolii, care încetează să se manifeste nu numai în timpul iernii, dar adesea chiar timp de mai mulţi ani, ne împiedică să răspundem la această chestiune. Am văzut mai sus, că numai în timpul ocupaţiei germane la Bucureşti, am avut ocazia să stabilesc adevărata incubaţie a bolii, care nu depăşeşte decît rar 2 luni de la începutul alimentaţiei cu porumb stricat. Nu poate fi deci vorba de o durată a incubaţiei de mai mulţi ani. Nu trebuie să confundăm incubaţia, cu lungimea intervalelor între recidive sau cu sensibilitatea pentru pelagră.

În ceea ce priveşte răspunsul la problema *pelagroşilor cu manifestări dermice pe părţile acoperite ale corpului,* se constată înainte de toate, că asemenea cazuri sînt mult mai numeroase decît se bănuia mai înainte. În 1912, printre 39 540 pelagroşi rurali, s-au găsit 1838 cu eritem pe părţile acoperite, adică aproximativ 5%, dintre care 760 bărbaţi şi 1775 femei.

Îmbrăcămintea ţăranilor noştri este aşa încît ea nu protejează complet; mai ales aceea a femeilor în timpul verii este din cele mai sumare (cămaşa, brîul şi fotele), aşa încît pătrunderea razelor solare prin acestea este foarte posibil, mai ales cînd soarele dogoreşte.

În ceea ce priveşte numărul pelagroşilor cu manifestări mintale, dintre 39 560 pelagroşi rurali, din 1912 nu s-au mai constatat decît 1051 bolnavi (mintali), adică 2,5%. Aci numărul femeilor este aproape egal cu al bărbaţilor (539 bărbaţi şi 512 femei), ceea ce arată că bărbaţii sînt de două ori mai expuşi manifestărilor cerebrale decît femeile, căci am văzut că numărul femeilor atinse de pelagră este dublu, faţă de acela al bărbaţilor.

Cifrele indicate sînt în orce caz slabe[1]), aşa încît vechea credinţă că tulburările mintale grave ar constitui un factor caracteristic, fatal și esențial în imaginea clinică a pelagroșilor, nu pare vădit în țara noastră. Fără nici o îndoială că acești alienați sînt dintre bolnavii cei mai gravi, însă mortalitatea este mai mare decît numărul alienaților, ceea ce se explică prin faptul că pelagroșii mor prin cașexie sau prin diaree, boli de inimă, sau prin complicații cu alte boli grave (sifilis, tuberculoză, dizenterie etc). Din cifrele date, reiese că în pelagră nebunia este la noi un fenomen infinit mai rar decît în Italia de exemplu, unde pelagra a pierdut mult din gravitatea sa și unde totuși bolile mintale mortale și sinuciderile prin înec sînt destul de frecvente.

---

[1]) Scăzute (N.R.).

În ceea ce privește *manifestările tulburărilor funcționale ale tubului digestiv*, răspunsurile se referă probabil exclusiv la diaree și nu la anomaliile de secreție stomacală, care sînt fenomene ce nu lipsesc niciodată la pelagroși, chiar de la începutul bolii, așa cum a constatat unul din noi (A. Babeș), prin analiza a mai mult de 100 de sucuri gastrice, constatare confirmată de asemeni și de autorii englezi (Johnson).

Cifrele obținute în problema diareii sînt relativ slabe (6077, dintre care 2439 bărbați și 3638 femei). Aceasta se explică în parte prin împrejurarea că recensămîntul a fost făcut la sfîrșitul anului, în toamnă și la începutul iernii, deci atunci cînd diareea este atenuată și chiar întreruptă într-un mare număr de cazuri.

Cu toate că anaclorhidria nu lipsește niciodată bolnavilor cu diaree, totuși cazurile de anaclorhidrie și de achilie gastrică fără diaree, nu sînt rare. Se știe că numai printr-o lungă persistență, anaclorhidria și achilia au drept consecință diareele din ce în ce mai rebele.

IX

RAPORT ASUPRA STĂRII ACTUALE A CUNOȘTINȚELOR ÎN PELAGRĂ, LA CONGRESUL MEDICILOR ROMÎNI DIN 23 APRILIE 1914, COMPLETAT PRIN DATE MAI RECENTE

Înainte de toate, trebuie să ne întrebăm dacă bolile care paralizează forța morală și fizică a țăranului, ca malaria, sifilisul și mai ales pelagra, vor permite dezvoltarea dorită a clasei țărănești. De mai bine de 30 ani am studiat din acest punct de vedere bolile țăranului și mai ales pelagra, căci în timp ce pentru celelalte boli, știința a găsit mijloace de vindecare, chestiunea pelagrei a rămas pînă astăzi obscură și greu de rezolvat. S-au scurs 16 ani de cînd împreună cu dr. Sion am proclamat *că primul și cel mai puternic mijloc de a scăpa de* *pelagră, trebuie să fie de a da ţăranilor — vînzîndu-le ieftin — pămînt, pe care ei l-ar plăti în rate mici.* Mai ales familiilor pelagroase ar trebui dat cel mai curînd posibil pămînt, în condiţii favorabile, renunţînd chiar pentru cîţiva ani, la plata ratelor.

Dar această măsură izolată nu va aduce fructele aşteptate şi este necesar ca guvernul să ia încă alte măsuri legale, pentru reorganizarea întreagă a vieţii economice, a instrucţiunii, a sănătăţii ţăranului, pe baza cunoştinţelor noastre asupra pelagrei, şi tot în vederea prevenirii şi combaterii acestei boli. Toate aceste dispoziţii ar trebui să formeze o lege pentru combaterea pelagrei, cum este legea italiană, bazată în parte pe cercetările noastre. La fel ca şi legea italiană, legea noastră ar trebui să aibă în vedere nu numai cauzele apropiate ale bolii, ci şi toate lipsurile economice şi sanitare care colaborează pentru a pune pe ţăran într-o stare de inferioritate sanitară şi prepară terenul pentru pelagră.

Astăzi, se resimt deja efectele măsurilor economice şi sanitare luate după ... 1907 (revolta ţăranilor). Într-adevăr, statistica pelagrei din 1912 arată o scădere a bolii. Erau în 1910, 53 000 de pelagroşi şi acest număr a scăzut în 1912 la 45 000, cu o mortalitate de 1950.

În prezenţa acestei fericite încercări, trebuie să sperăm că o lege bine întocmită şi purtînd în ea garanţiile execuţiei, o acţiune energică de stat şi a întregii societăţi, şi mai ales a Serviciului sanitar, precum şi afectarea pentru această operă a sumelor necesare (Italia cheltuieşte anual 1 000 000 lire), vor învinge boala în mod definitiv. Marea întindere a pelagrei în ultimii ani, mai ales în sudul Statelor Unite ale Americei (în 1907—1911 au fost 26 000 cazuri pelagră, precum şi o excepţională gravitate a bolii în aceste regiuni, cu o mortalitate de aproape 30—50%), au pus din nou această boală la ordinea zilei. O serie de savanţi englezi şi americani au făcut cercetări şi anchete pentru a stabili pe baze noi, etiologia şi patologia bolii, precum şi mijloacele pentru combaterea ei. Dar, în graba stabilirii ipotezelor, s-a uitat lucrul solid şi important, care s-a aplicat la rezolvarea multiplelor probleme pe care această boală le ridică, aşa încît cea mai mare parte a autorilor moderni s-au rătăcit şi astăzi există un mare număr de cercetări şi de ipoteze contradictorii asupra etiologiei bolii, fiecare din ele fiind enunţată şi susţinută cu multă convingere de către savanţi cunoscuţi. Este evident că cel mult una sau poate nici una din aceste afirmaţii să fie cea adevărată.

Rezultatul cel mai evident al acestor lucrări este marea confuzie şi nesiguranţă care s-au produs în noţiunile pe care le avem despre pelagră. A fost deci de o mare importanță să stabilim dacă toate aceste cercetări noi aveau sau nu o bază solidă, dacă fundamentele pe care am stabilit cercetările noastre, direcția în care am lucrat, trebuiesc părăsite, în favoarea unei noi ipoteze.

1. EXISTĂ OARE UN RAPORT DE CAUZĂ LA EFECT ÎNTRE CONSUMAȚIA PORUMBULUI ȘI PELAGRĂ ?

Se știe că baza noastră pentru studiul pelagrei este că această boală se declară peste tot unde populația se hrănește cu porumb. Dar, cum în Irlanda, în America de Nord, în Mexic și în alte țări a căror populație se hrănește cu porumb sănătos — și aceasta nu exclusiv dat fiind buna lor situație economică și igienică — pelagra nu există, sau nu se întîlnește decît în mod excepțional, trebuie să presupunem că nu numai singură hrana cu porumb produce pelagra.

Proasta calitate a porumbului nu este cauza unică a pelagrei, căci în multe familii unde se consumă același porumb, numai unul sau cîțiva membri din familia respectivă se îmbolnăvesc și chiar în țări întregi ca în Brazilia, unde se consumă mult porumb avariat, nu se întîlnește pelagră. S-a constatat totuși, că boala este endemică numai în teritoriile unde populația minată de boli trăiește în mizerie și se hrănește exclusiv cu porumb de proastă calitate.

Că porumbul este în strînsă legătură cu pelagra, acest fapt a fost constatat de mult, căci boala nu și-a făcut apariția în Europa decît după introducerea porumbului și ea urmează pas cu pas întinderea culturii acestuia.

Că această boală a fost de la începutul ei exact ceea ce este azi, aceasta ne-o dovedesc numirile vechi populare la diferite popoare: *pella-agra,* care înseamnă răul mizeriei, răul soarelui, *mal de la rosa* etc. Mai mult, autori distinși au descris bine boala chiar din 1600 și s-a constatat totdeauna legătura bolii cu mizeria și consumarea porumbului. Și la noi, pelagra s-a declarat după introducerea porumbului și s-a observat chiar o legătură între boală și porumb. Dimpotrivă, s-a remarcat că acolo unde cultura de porumb a fost înlocuită de cea de grîu, ca în Spania și în sudul Franței, pelagra a dispărut.

Putem deci afirma cu toată siguranța astăzi, că numai în regiunile unde populația se hrănește cu porumb, pelagra există ca o boală endemică, a populației rurale. Recent, am putut adăuga acestei condiții, particularități ale bolii și anume: 1) fapte observate în sudul

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Americii de Nord, unde boala a bîntuit mai ales printre emigranţii romîni veniţi din ţară, suferind mai mult sau mai puţin de pelagră (Raubitschek), 2) că prizonierii romîni de război în urma foamei la care au fost expuşi în Germania, cădeau în masă bolnavi de pelagră, cu toate că nu se hrăneau cu porumb, 3) la Bucureşti, unde nu a existat niciodată epidemie de pelagră, boala s-a declarat aproape la 2 luni după ce ocupaţia germană a forţat populaţia să mănînce pîine preparată cu porumb avariat.

De curînd, guvernul italian a făcut o anchetă minuţioasă (şi noi am insistat asupra acestui punct în anchetele noastre) pentru a şti dacă există pelagroşi care nu au mîncat porumb. Dar nici guvernul italian şi nici noi nu am putut întîlni asemenea cazuri printre populaţia rurală unde bîntuie boala în mod endemic; nu trebuie să pierdem din vedere că în alte ţări, unde populaţia se hrăneşte exclusiv cu diferite graminee, se produc boli particulare ca beri-beri, printre acei care nu mănîncă decît orez.

2. ARGUMENTELE AUTORILOR CARE NEAGĂ UN RAPORT OARECARE ÎNTRE PELAGRĂ ŞI PORUMB

Din cele ce am spus pînă acum, reiese în mod cert că pelagra ca boală populară este în strînsă legătură cu consumaţia porumbului. Totuşi, unii autori sprijinindu-se pe cîteva date false sau rău interpretate, neagă un raport oarecare între porumb şi pelagră.

Astfel, Pisenti afirmă:

1) Că există în Romînia regiuni întinse, unde nu se mănîncă porumb şi totuşi există pelagră (Gaucher).

2) Că există cazuri de pelagră sporadice, fără consumarea porumbului.

3) Că există regiuni sau ţări unde se mănîncă porumb, chiar avariat, fără să se întîlnească pelagra (Brazilia, Irlanda). Acest autor mai spune că din moment ce nu există un latirism fără *Latirus*, un fabism fără *Vicio fabo*, un falaidism fără *Amanita*, nici ergotism fără *Secara cornuta*, nu ar trebui să existe nici pelagră fără porumb, într-un cuvînt, că un singur caz de pelagră fără porumb ar arăta că pelagra nu este cauzată de către acest aliment.

Alţi autori, ca Sambon, neagă legătura între pelagră şi porumb, numai în scopul susţineri ipotezei sale: Sambon pretinde că un soi de musculiţă, *Simulium*, ar produce pelagra prin înţepătura sa.

Cum această muscă nu are nici un raport cu porumbul, este evident că acest autor ar vrea să probeze că pelagra nu are nici ea vreo legătură cu el, şi cum simulia nu se găseşte decît în regiunile unde sînt ape curgătoare, acest autor afirmă că pelagra nu se iveşte decît acolo unde se găsesc ape curgătoare.

Un autor italian, Alessandrini, pretinde dimpotrivă, că pelagra se produce numai în regiunile apelor stagnante cu o anumită compoziţie, conţinînd siliciu coloidal; nici el nu are nevoie de porumb, pentru a explica pelagra. Oricît de puţin serioase ar fi argumentele aduse de aceşti autori, trebuie să le examinăm în cîteva cuvinte.

1) În ceea ce priveşte lucrarea lui Pisenti, trebuie mai întîi să distrugem legenda că ar exista în Romînia întinse regiuni de pelagră, unde nu se consumă porumb.

2) Rămîn cazurile sporadice de pelagră fără consumarea porumbului. Este evident că o astfel de afirmaţie trebuie să fie bine stabilită, mai ales cînd se consideră că bolile se pot declara prin anafilaxie, adică prin introducere repetată la un anumit interval, de mici cantităţi de substanţe, introducere care ar cauza acest simptom, mai ales persoanelor sensibile sau anumitor specii animale; astfel, nu este nevoie de o consumare exclusivă sau regulată a porumbului, pentru a explica boala.

Dacă deci, se publică cazul unei femei care fiind venită de 16 ani dintr-o regiune pelagroasă a făcut totuşi pelagra, sau dacă se constată cazuri de pelagră în închisori sau în aziluri unde nu se mănîncă porumb, acest fapt nu exclude posibilitatea ca aceste persoane să nu fi mîncat înainte porumb, şi că fiind sensibilizate, ele au contractat boala, chiar mîncînd o mică cantitate de porumb sau produse de porumb.

Tot aşa de puţin fondată este şi afirmaţia comisiunii americane de pelagră (Siler, Garcison şi Macreal) că nu ar fi găsit un raport între pelagră şi porumb, pentru că mai mulţi pelagroşi au afirmat că nu au mîncat porumb de foarte mult timp şi pentru că s-au observat pelagroşi şi nepelagroşi care au mîncat porumb.

Cu alte cuvinte, în prezenţa sensibilizării pronunţate a pelagroşilor pentru produse maidice stricate (Volpino) în parte chiar şi a nepelagroşilor care s-au hrănit aproape exclusiv cu porumb stricat, au trăit în regiunile pelagroase (*noi înşine* ca autori) şi reacţionează prin febră şi erupţii la injecţii de mici cantităţi de extract maidic, datele asupra pelagrei fără porumb trebuiesc toate revizuite şi nu putem conchide numai din cîteva date citate, că pelagra nu are nimic de a face cu porumbul, cînd mii de cazuri ne arată contrariul. Dar chiar atunci cînd s-ar întîmpla ca o persoană care nu a mîncat niciodată porumb să prezinte cîteva semne de pelagră, aceasta n-ar indica că avem de a face cu pelagra ca o boală populară, căci ştim foarte bine că multe intoxicaţii şi infecţii produc simptome asemănătoare. Ne îndoim totuşi că un astfel de caz ar prezenta toate simptomele, mersul, consecinţele şi reacţiile pelagrei.

Atît timp cît nu se va stabili o reacţie specifică sigură a bolii, vom putea afirma că aceste cazuri declarate fără intervenţia porumbului nu sînt cazuri reale de pelagră.

3) Că există ţări unde se mănîncă porumb fără ca pelagra să se ivească, acest fapt nu probează nimic contra consumării porumbului, căci nu este nici o îndoială că alături de alimentaţia cu porumb, ne mai trebuiesc încă alte circumstanţe pentru ca pelagra să se manifeste, căci altfel toată populaţia care se hrăneşte cu porumb ar trebui să se îmbolnăvească de această boală.

Comisiunea pentru studiul pelagrei din New-York conchide, fără să aducă nici o probă, că pelagra ar fi probabil o infecţie specifică comunicată de la om la om, fără îndoială prin consumarea alimentelor, prin dejecţiile infectate ale pelagroşilor sau prin alte mijloace necunoscute. O astfel de ipoteză nu ar fi trebuit să fie lansată fără să se fi experimentat dacă dejecţiile pelagroşilor sau microbii ce-i conţin produc pelagra sau măcar dacă sînt în raport de specificitate cu ea. Dar, după ce împreună cu dr. Buşilă am arătat că nici dejecţiile şi nici microbii intestinali ai pelagroşilor nu determină pelagra la animalul de experienţă şi nu prezintă un raport de specificitate cu această boală, ipoteza comisiei americane trebuie îndepărtată.

Alţi autori moderni, cu toate că aduc ipoteze noi asupra pelagrei, admit totuşi legătura între pelagră şi porumb.

Astfel, Raubitschek atribuie boala unei substanţe grase fotodinamice fluorescente a porumbului.

Kohlbrugge consideră pelagra ca o boală produsă de anumiţi microbi insuficient studiaţi, care se găsesc în intestinele pelagroşilor ca şi în porumb: poate *coli?* Aceştia ar acţiona asupra porumbului, producînd în intestin fermentaţii şi substanţe toxice.

În fine, Funck, bazat pe rezultatele obţinute în beri-beri, aplică pelagrei teoria sa de boală de carenţă, produsă prin lipsa de vitamine şi afirmă că pelagra se produce din cauza măcinatului porumbului, unde se separă tăriţa de endospermă, care conţine ulei şi vitamine, adică cantităţi minimale de substanţe azotate, indispensabile menţinerii sănătăţii şi vieţii.

Vedem deci, că şi autorii moderni cei mai autorizaţi susţin legătura pelagrei cu porumbul şi că divergenţele de opinii nu se sprijină pe nici o bază, ci ele se explică mai ales prin tendinţa de a susţine ipotezele prin analogii, absolut lipsite de bază pentru pelagră.

Mai mulţi autori cred că atît porumbul sănătos cît şi cel stricat produc pelagra. Lombroso, studiind pelagra, a găsit în porumbul avariat o substanţă toxică sub forma unui ulei roşu provenind dintr-o ciupercă a porumbului, ulei pe care îl consideră ca fiind cauza pelagrei.

Alţi autori descriu organisme ale porumbului avariat, drept cauza pelagrei. În sfîrşit, convingerea noastră este că aproape tot porumbul este mai mult sau mai puţin avariat şi prin urmare este mai mult sau mai puţin pelagrogen. Distingem două feluri de avarii ale porumbului. Unele sînt datorite lipsei de coacere şi prin urmare lipsei substanţelor nutritive, iar celelalte sînt produse de diferiţi paraziţi, care se grefează cu predilecţie pe porumbul umed, şi deci necopt.

Am mai stabilit pentru prima dată un raport de specificitate între porumbul avariat şi pelagră.

Toate aceste păreri nu au o valoare pur ştiinţifică, dar au totuşi o mare importanţă practică. Dacă într-adevăr pelagra nu are nimic de a face cu porumbul, dacă cultura acestei plante nu are nici un rol în producerea pelagrei, precum nici stricăciunea porumbului, noi trebuie să căutăm în altă parte mijlocul pentru a combate boala. Dar dacă din contra, orice porumb produce pelagra, trebuiesc atunci să se ia măsuri serioase şi urgente pentru a schimba alimentaţia fundamentală a ţăranului. Dacă în sfîrşit, porumbul avariat este cauza pelagrei, vor trebui luate măsuri legale, ca cele luate în Italia cu atît succes, pentru a împiedica cu orice preţ consumarea porumbului avariat.

Pînă în prezent am putut să îndepărtăm părerea că pelagra ar putea fi cu totul independentă de consumarea porumbului ; mai rămîne de examinat părerea celor care afirmă că porumbul sănătos produce pelagra.

3. OARE PORUMBUL SĂNĂTOS PRODUCE PELAGRA ?

Această părere este destul de veche şi dr. Neagoe care a fost trimis în Italia de către guvernul nostru pentru a studia pelagra, s-a reîntors adept al teoriei că orice porumb provoacă pelagra, şi deci adversar convins al lui Lombroso. În consecinţă, la întoarcerea sa în ţară, el a propagat ideea că pentru a combate pelagra, ar trebui să se schimbe complet regimul alimentar al ţăranului nostru. Această părere a fost de asemeni susţinută de cei care au afirmat că porumbul este un aliment insuficient şi că prin urmare cei ce se hrănesc numai cu porumb se îmbolnăvesc prin inaniţie. Aceste afirmaţii nu au fost confirmate şi teoria că porumbul sănătos ar produce pelagră nu a fost nici ea dovedită.

Dacă în loc de porumb necopt şi avariat, ţăranul s-ar hrăni cu porumb sănătos, el ar consuma 100 g albumină în loc de 60 g, căci porumbul cincantin sau de Canada, precum şi porumbul bun romînesc, conţin 9,12% substanţe azotoase, adică o cantitate aproape suficientă, în timp ce porumbul romînesc obişnuit nu conţine decît 6% substanţe azotoase. La fel şi porumbul necopt şi avariat are mai puţin de 60 g substanţe albuminoase, fiind prea sărac în grăsimi şi în hidrate de carbon.

Este adevărat că în ultimul timp, pelagra s-a extins şi în America, mai ales printre emigranţii romîni, în regiuni unde populaţia, deşi săracă, consumă în parte cantitatea necesară în substanţe nutritive, ceea ce ar arăta că subnutriţia nu este o condiţie indispensabilă pentru manifestarea pelagrei. Nu m-am putut totuşi convinge dacă porumbul consumat în acele regiuni era sănătos sau avariat.

Raubitschek, bazat pe experienţele sale făcute cu porumb din Bucovina, nu a reuşit să producă o boală asemănătoare pelagrei, la animalele hrănite cu uleiuri de porumb avariat. Nu a putut să producă nici anticorpii contra proteinelor sau contra microbilor porumbului ; în sfîrşit, el a arătat că şoarecii albi hrăniţi cu porumb ordinar dar neavariat devin sensibili în prezenţa razelor solare, şi mor dacă sînt expuşi la lumina solară.

Dar Sormani (cel tînăr), care a repetat aceste cercetări, constată că şoarecii albi hrăniţi cu porumb sănătos şi ales nu sînt sensibilizaţi şi nu mor dacă sînt expuşi la lumina soarelui. Numai porumbul avariat ar putea produce această boală fotodinamică, care nu poate totuşi să fie identificată cu pelagra.

Mai mult, am arătat că acţiunea soarelui nu produce pelagră, căci persoanele expuse la soare erau mai dinainte pelagroase.

De asemeni, am văzut că apărătorii cei mai aprigi ai etiologiei pelagrei fără intervenţia porumbului pleacă de la puncte de vedere absolut false, astfel încît nu pot fi luaţi în serios, deoarece chiar şi cei mai buni apărători ai ipotezei că porumbul sănătos ar produce boala, pleacă de la supoziţii cu totul opuse: în timp ce Raubitschek afirmă că uleiul de porumb este cel ce produce pelagra printr-o acţiune fotodinamică, Funck susţine contrariul, că uleiul fiind legat cu vitaminele, lipsa lui ar fi cauza pelagrei; cu cît făina de porumb conţine mai puţin ulei, cu atît mai sigur se va produce pelagra.

Noi credem că aceste contradicţii arată suficient lipsa de soliditate a acestor opinii. În ultimul timp, autorii au revenit asupra insuficienţei porumbului sănătos ca hrană; Bezzola în particular, afirmă că cobaii contractează un fel de scorbut cu diaree şi cu căderea părului, dacă sînt hrăniţi numai cu porumb bun sau avariat. Luksch găseşte acestor cobai o tumefacţie a capsulei suprarenale. El afirmă că dacă se adaugă porumbului varză verde, animalele nu mai contractă boala, dar cîinii, iepurii, hrăniţi numai cu porumb, se îmbolnăvesc mai grav primăvara, decît în celelalte anotimpuri.

Host invocă pentru insuficienţa nutritivă a porumbului simptomele scorbutice, frecvente la pelagroşi.

Chittendem şi Osborne afirmă că porumbul complet, cu toate că conţine toţi acizii aminaţi (lizină şi triptofan) indispensabili hranei, nu conţine totuşi în proporţii convenabile aceşti acizi. După aceşti autori, albuminele porumbului sînt reprezentate jumătate prin zeină, jumătate prin gluteină şi alte proteine. Dar, în timp ce aceste din urmă sînt de ajuns de bogate în lizină şi triptofan, zeina este deficientă. Făina de porumb ar fi tocmai aceea care ar fi în mod special deficientă, măcinatul luînd o parte din gluteină. Chick şi Hume, citaţi de către Rathery, ar fi obţinut la maimuţă după 4 luni, cu zeină, semne de pelagră. Adăugarea triptofanului ar fi provocat o ameliorare, şi adăugarea a 5—10 g de cazeină, o dispariţie a bolii.

Cea mai importantă lucrare care tinde să arate că porumbul chiar sănătos este cel ce produce pelagra, este lucrarea lui Funck, citată anterior, cînd a fost vorba de vitaminele porumbului.

După ce Eykmann a arătat că beri-beri, boală care se produce prin alimentaţia cu orez, se contractă numai cînd orezul este consumat fără pelicula ce îmbracă bobul, el explică acest fapt prin aceea că pelicula orezului ar neutraliza toxina lui.

Funck dimpotrivă, caută să probeze că această peliculă conţine o substanţă azotoasă care este indispensabilă sănătăţii şi vieţii, iar cînd lipseşte, provoacă consumatorilor un fel de inaniţie. Eykmann arătase de mai înainte că la porumbei se poate ușor obține beri-beri cu simptomul principal, polinevritele, printr-o alimentație cu orez decorticat, dar că animalele grav bolnave se însănătoșesc în cîteva ore dacă li se dă o cantitate minimă de tărîțe sau după Funck, 4 mg de vitamină extrasă din mari cantități de tărîțe de orez, sau mai bine, în locul acestora, drojdie de bere, care conține multă vitamină.

Această vitamină totuși, ar exista în foarte mică cantitate în tărîța de orez (0,4 g la 50 kg tărîțe). Ea este extrasă prin alcool acidulat sub formă cristalină și este compusă din mai multe substanțe, amină, piramidină și în particular acid nicotinic. Această substanță trece în apă, mai ales în apa fiartă și este distrusă de căldură îndelungată peste 100° și anume la 120°. Substanțele cristalizate ale vitaminei au o acțiune mai slabă decît vitamina brută.

Funck aplică ipoteza sa asupra vitaminei și asupra avitaminozelor la diferite boli: beri-beri, scorbut, boala lui Barlow, rahitism și pelagră.

Pelagra ar fi deci cauzată de porumbul lipsit de învelișul său (de membrană). Dacă mălaiul s-ar face fără să se elimine această membrană, pelagra nu s-ar mai produce. Un criteriu în ceea ce privește conținutul mălaiului în vitamine, ar fi conținutul mălaiului în grăsimi, care sînt strîns legate de vitamine. Porumbul conține 5% grăsimi, embrionul lui 30% și făina pelagrogenă mai puțin de 4%, de obicei numai 1—2%. Într-adevăr, în America de Nord mălaiul provine din porumb decorticat și măcinat, astfel că este lipsit de stratul submembranos care conține vitamina și grăsimi; el ar fi deci aproape complet lipsit de vitamine. Manifestarea, intensitatea și întinderea pelagrei ar depinde deci de felul de preparare al mălaiului. Boala depinde în același timp de cantitatea de porumb consumată. Acolo unde porumbul constituie alimentul aproape exclusiv al populației, pelagra va fi mai gravă decît în ținuturile unde se mănîncă și alte alimente bogate în vitamină (fructe și legume proaspete, lapte, unt, cartofi etc.).

Autorul descrie cazuri de pelagră care s-au produs prin alimentație exclusivă cu porumb lipsit de membrană. S-ar fi stabilit mai ales în Africa de Sud exactitatea acestei păreri, în special într-o închisoare din Rodezia, unde cei care erau hrăniți cu porumb măcinat cu mașina cu aburi și care nu conținea această membrană, ar fi contractat pelagra, în timp ce acei care au mîncat porumb măcinat cu mîna, nu s-au îmbolnăvit. O altă observație analogă a fost comunicată lui Funck din Capetown, unde s-a declarat o epidemie de scorbut cu pelagră (?), provocată de consumarea porumbului lipsit de această membrană. Bolnavii au fost totuşi repede vindecaţi, prin introducerea porumbului care conţinea această membrană.

Funck distinge o pelagră acută, produsă prin lipsa aproape absolută a vitaminelor şi care se vindecă singură prin alimente ce conţin vitamine, şi o pelagră cronică, produsă de o alimentaţie cu porumb şi alte substanţe conţinînd vitamine, dar în mică cantitate. Această formă, în care s-au produs deja leziuni grave, nu se mai vindecă decît rareori.

Profilaxia pelagrei ar fi deci după Funck, alimentaţia cu porumb integral şi cu un supliment de cartofi şi de alte alimente proaspete, sănătoase şi pline de vitamine. Terapia ar fi deci, alimentarea cu alimente bogate în vitamine: suc de fructe proaspete, supă de legume, lapte nefiert, suc şi supă de carne, totul în mare cantitate. Ca medicamente, se recomandă preparatele foarte bogate în vitamină, ca drojdia de bere şi untura de peşte.

Experienţele lui Goldberg şi Randoni par să arate de asemeni că nu lipsa anumitor proteine, mai ales a triptofanului şi a lizinei intervin în declanşarea pelagrei, ci lipsa de vitamine. Goldberg ar fi suplinit deficienţa porumbului în alimentaţia omului, printr-o mică cantitate de frunze bogate în vitamine. Randoni a insistat la rîndul său asupra faptului că este suficient să se adauge alimentaţiei maidice a pelagroşilor mici cantităţi de alimente bogate în vitamină (foi de varză) şi sărace în proteină, pentru a atenua boala.

În ceea ce priveşte problema de a şti care din vitamine, A, B sau C intervin în pelagră, autorii nu sînt de acord. După Funck şi Paul, ar fi vitamina B. După Goldberg vitamina A şi B şi după Randoni vitamina C. În sfîrşit Funck mai face să intervină şi o nouă vitamină. Nu putem să ne asociem teoriei avitaminozei pentru următoarele consideraţiuni:

1) Vitamina este o substanţă încă necunoscută, poate imaginară, şi în orice caz conţinută în foarte mică cantitate, chiar în tărîţa de orez (1 g la 100 kg), cu alte cuvinte, pentru a nu contracta beri-beri ar fi suficient să se mănînce 1 mg de vitamină pe zi. Dacă un porumbel atins de beri-beri are nevoie de 4 mg de vitamină, ar trebui deci pentru un om, o consumare de 0,5 g pe zi sau ar trebui ca el să mănînce 20 kg orez nedecorticat? Dar experienţa arată că beri-beri se vindecă, dacă bolnavii mănîncă cantităţi obişnuite de orez integral (1 kg).

2) Cu cît această substanţă brută se purifică, cu atît ea devine mai puţin activă.

3) Nu s-a studiat încă dacă în tărîţa de porumb se găseşte această vitamină (este posibil ca Funck să se pronunţe numai prin analogie) şi în genere vitamina nu este o substanţă bine definită şi nu se ştie dacă este vorba de un corp unic sau de diferite substanţe: amine, alcaloizi, lipoide. De altfel, trebuie să ne întrebăm dacă nu este vorba de diferite acidamine, mai mult sau mai puţin specifice şi asimilabile, care lipsesc în anumite alimente (triptofanul etc.).

4) Trebuie să ne întrebăm dacă bolnavii observaţi de către autorii africani erau într-adevăr bolnavi de pelagră. Naitingale vorbeşte de zeism şi nu de pelagră, iar Nurray spune: un scorbut cu cazuri de pelagră (?). Aceste două observaţii sînt unicile probe aduse de către Funck în ipoteza sa.

5) După Funck, tratarea orezului prin apă fiartă şi aruncarea acestei ape bogată în vitamine ar produce beri-beri, în timp ce Kohlbrugge afirmă contrariul, că negrii care aruncă această apă nu fac această boală. Abderhalden, care nu este nici el partizan al vitaminelor, constată că porumbeii nu contractă boala sau fac numai o formă uşoară dacă consumă orez fiert, în timp ce după Funck resturile de vitamine se distrug prin fierbere şi prin îndepărtarea apei fierte. Ar trebui deci dimpotrivă, ca negrii şi porumbeii hrăniţi cu orez fiert să fie în mod deosebit expuşi beri-beri-ului, lucru care însă nu se întîmplă.

6). Cercetările noastre au arătat că la noi pelagra a existat cînd porumbul a fost măcinat cu mîna, atunci cînd după Funck el conţinea încă mari cantităţi de vitamine. La noi, din contra, mălaiul măcinat primitiv cu mîna de către populaţia săracă este mult mai pelagrogen decît cel măcinat la morile cu aburi, căci populaţia săracă este cea mai încercată de pelagră. Chiar şi azi, aceasta este făina săracilor şi ea conţine mai multe tărîţe, care după Funck, ar trebui nu numai să nu producă, dar din contra, să vindece pelagra.

7) A. Babeş a arătat că şi mălaiul obişnuit, măcinat la moara cu aburi, conţine la noi în ţară aproape 4% grăsimi, tot atît cît şi tărîţa de porumb, deci, după Funck, făina noastră de porumb nu ar trebui să producă pelagra.

8) În America, cînd pelagra era foarte rară, se decortica în mod special porumbul, îndepărtîndu-se embrionul, pe de o parte pentru a avea ulei de porumb, şi pe de alta, pentru ca făina să nu se strice aşa de repede. Ar fi trebuit deci, ca în urma acestui procedeu, pelagra să fie mult mai răspîndită decît în Rominia, unde făina de porumb

este bogată în vitamine. Dimpotrivă, în nordul Statelor Unite, unde se consuma de mult timp făină degresată, pelagra a fost necunoscută, şi în prezent, ea nu bîntuie endemic, decît în statele din sudul Uniunii Americii.

9) Dacă lipsa în vitamină este cauza pelagrei, am avea atunci de a face cu o boală prin defect de alimentare şi acest defect s-ar traduce printr-o mizerie, o slăbire, o atrofie. Dar pelagra, în afara semnelor de sărăcie, are încă alte caractere şi alte leziuni, care arată că aci avem a face cu acţiunea substanţelor iritante şi specifice. Dacă singură lipsa unui aliment indispensabil ar produce pelagra, oamenii puternici şi muncitorii ar contracta boala mai uşor decît cei slabi şi femeile, dar lucrurile sînt contrarii; în general toată populaţia care s-ar hrăni cu acelaşi porumb [exclusiv] sau aproape exclusiv, ar avea pelagră.

10) Dacă singură absenţa vitaminei este cea care produce pelagra, ar trebui ca toate bolile cauzate de lipsa de vitamine să producă aproape aceleaşi fenomene, şi totuşi, nimeni nu va confunda pelagra cu beri-beri, sau pelagra cu rahitismul şi scorbutul. Dacă pelagra se combină cîteodată cu scorbutul, aceasta nu vrea să spună că scorbutul este una din manifestaţiile pelagrei, ci dimpotrivă, noi am constatat în timpul războiului că în taberele de prizonieri din Germania, ruşii, în urma aceluiaşi regim de foame, făceau numai scorbut, iar numai romînii, pelagra.

11) Eritemul pelagros, periodicitatea pelagrei, leziunile degenerative particulare, manifestările cerebrospinale şi gastrointestinale ale acestei boli şi tot tabloul clasic şi specific al ei, arată că alături de o lipsă, pelagra prezintă simptomele caracteristice, indicînd influenţe active toxice sau poate chiar parazitare.

12) Se ştie de mult timp că schimbarea de regim şi de igienă ameliorează starea pelagroşilor, dar această schimbare este departe de a vindeca constant şi rapid pelagra, ca de exemplu tratamentul cu tărîţă de orez, care vindecă cazurile recente de beri-beri. Fără a nega posibilitatea intervenţiei în producerea pelagrei a unei oarecare lipse de substanţe azotoase (amino-acizi specifici de exemplu), sau a aşa-ziselor vitamine, trebuie totuşi să îndepărtăm ipoteza că pelagra nu este decît o avitaminoză.

13) Din lucrările lui Funck nu reies probe de netăgăduit cum că porumbul neavariat produce pelagra, căci acest autor nu s-a preocupat să ştie, dacă porumbul întrebuinţat de pelagroşi a fost bun

sau rău şi pe de altă parte în Sicilia, în Irlanda, în Mexic, se consumă mult porumb fără să fie pelagră. Numai de 20 ani, pelagra a apărut în sudul Statelor Unite, pe o scară mai întinsă şi cu o gravitate excepţională (a se vedea lucrarea lui Peroncito (cel tînăr), în manualul de patologie a lui Bouchard).

4. AVARIA PORUMBULUI ÎN RAPORT CU PELAGRA

Porumbul şi mălaiul sînt foarte expuse avariei prin insecte, ciuperci şi microbi. Cu cît un porumb este mai crud şi cu cît este mai umed, cu atît mai uşor se strică şi cu atît conţine mai puţine substanţe nutritive. Avaria porumbului scade valoarea sa nutritivă. Neusser a descris o boală a cailor din America de Sud, *amaisadura* produsă printr-o hrană cu porumb stricat. Caii care sînt hrăniţi cu porumb sănătos nu fac această boală. Amaisadura se manifestă prin căderea părului, a dinţilor, a copitelor, ameţeli, tristeţe şi crampe.

La noi, porumbul ţăranilor, în afară de faptul că este de calitate inferioară, mucegăieşte adesea crud şi nu se usucă adesea de ajuns.

Am arătat că cu cît porumbul este mai avariat, cu atît se produce mai uşor pelagra. Porumbul importat în 1907 din Argentina a fost mucegăit şi în urma consumării lui cazurile de pelagră s-au înmulţit repede în ţară. Acestor observaţii, li s-au mai adăugat cercetările noastre, care au arătat că cu cît porumbul este mai avariat, cu atît el este mai toxic şi cu atît se pot scoate din el mai multe substanţe toxice. Mai tîrziu, noi am putut să arătăm împreună cu d-na Manicatide-Venert, că sîngele pelagroşilor vindecaţi este în stare să oprească intoxicarea animalelor prin diferite toxine extrase din porumbul avariat. Aceste cercetări au fost primele care au stabilit un raport de specificitate între porumbul avariat şi pelagră. Într-adevăr, cobaii, iepurii slăbiţi, cu părul căzut, se pot vindeca prin injecţii de acest sînge; mai mult încă, otrava porumbului amestecată cu sîngele vechilor pelagroşi sau cu al animalelor tratate cu sînge de vechi pelagroşi sau de animale vindecate, împiedică toxicitatea, în timp ce animalele netratate în acest mod mor în urma injecţiilor cu toxină. Animalele mari, tratate cu toxina porumbului, ar putea da un ser activ contra pelagrei. Numai printr-o lipsă de metodă pentru a extrage sistematic din porumbul avariat toxinele specifice, ne vedem împiedicaţi să întrebuinţăm această seroterapie, pe o scară mare în tratamentul pelagrei.

Autori italieni din cei mai autorizați în materie de pelagră, ca Antonini și Mariani, au controlat cercetările acestea și le-au confirmat arătînd din nou că animalele intoxicate cu anumite produse din porumbul pelagrogen, pot să se vindece prin serul pelagroșilor vindecați.

Aceste cercetări arată deci că în pelagră intervine o intoxicație prin porumbul avariat, căci porumbul sănătos nu ne-a dat (decît numai urme) din aceste toxine, așa încît noi nu am putut găsi un raport de specificitate între porumbul sănătos și pelagră.

Mai trebuie menționat că avaria porumbului în cazurile experimentate a fost produsă de către ciuperci, precum și de către bacili sporulați și de alți microbi aparținînd în parte grupului *coli*.

O altă probă a specificității raportului între porumbul stricat și pelagră este aceea a lui Volpino (1910), care a arătat că pelagroșii sînt foarte sensibili injecțiilor de extract de porumb avariat (pelagrogen), care produce o febră tipică și care poate servi diagnosticului bolii. Injecții repetate ar produce o ameliorare și chiar o vindecare a bolii.

O altă probă a specificității pelagrei, menționată deja, a fost adusă de Sormani, care a arătat că șoarecii albi, hrăniți cu porumb sănătos selecționat, nu se îmbolnăvesc dacă sînt expuși la soare, în timp ce acei hrăniți cu porumb avariat devin bolnavi și mor în cîteva săptămîni.

Înainte de a primi ca atare diferitele ipoteze toxico- și infecțiomaidice, să-mi fie îngăduit să revin prin cîteva vorbe asupra teoriei fotodinamice în pelagră. Raubitschek încearcă înainte de toate să elimine toate celelalte teorii, dar el nu a putut să găsească că extractele de porumb avariat produc la animale simptome de pelagră. El nu a găsit nici microbi în mămăligă, nici în sîngele pelagroșilor. Noi nu negăm că pînă în prezent nu s-a putut reproduce pelagra prin porumbul avariat, întrucît la animalele [de experiență] îmbolnăvirea nu îmbracă forma pelagrei; însă aceasta nu este o dovadă contra toxicității substanțelor porumbului avariat. Ceea ce probează relația între pelagră și porumbul avariat, nu este forma pe care o îmbracă boala animalelor, ci posibilitatea de a putea preveni și de a vindeca această boală, prin serul vechilor pelagroși.

Raubitschek găsește că dacă șoarecii albi sînt hrăniți cu porumb avariat, dar și cu porumb sănătos, pielea lor devine sensibilă razelor solare; adică, dacă aceste animale stau în obscuritate, ele rămîn sănătoase, dar dacă sînt expuse timp de 5—6 săptămîni la lumină ele se îmbolnăvesc, devin slabe, prezintă o roşeaţă a urechilor şi a gurii şi mor cu diaree şi crampe. Şoarecii albi hrăniţi altfel nu se îmbolnăvesc şi nu mor chiar dacă sînt expuşi la lumină.

Substanţa sensibilizantă se găseşte în uleiul de porumb şi trece din porumb în alcool, aşa încît porumbul tratat cu alcool nu mai produce această boală. Din aceste experienţe Raubitschek conchide că pelagra este o boală fotodinamică produsă de toxinele ce sînt puse în libertate prin acţiunea razelor solare. Contra acestei concepţii, noi am obiectat cele ce urmează:

1) Pelagra începe rar prin eritem şi se declară iarna, fără arsura soarelui. Eritemul apare de obicei în primăvară şi mulţi pelagroşi afirmă că au fost bolnavi mult timp înaintea apariţiei eritemului. Pe de altă parte, am observat prizonieri, care nu au fost expuşi soarelui, şi totuşi aveau un eritem pelagros. Publicăm în această lucrare mai bine de 100 de observaţii, în sprijinul afirmaţiei noastre.

Wellman şi Sparks au confirmat aceste fapte.

2) Eritemul se întinde adesea şi la părţile neexpuse luminei solare.

3) Toate animalele albe nu arată această sensibilitate şi omul cu pielea albă nu diferă din acest punct de vedere de cel cu pielea închisă: ţigani, arabi şi chiar negri, care după mai mulţi autori sînt şi ei încercaţi de pelagră.

4) În orice caz, eritemul nu este decît un simptom al pelagrei. Se ştie de mult timp că soarele este în legătură de cauză la efect cu eritemul, dar majoritatea simptomelor nu au nimic de a face cu soarele, căci ele se produc în absenţa razelor solare.

5) Am văzut că porumbul avariat produce în special această sensibilizare a pielii. Dacă Raubitschek a putut să producă acest efect cu porumb ordinar, trebuie să ne întrebăm dacă porumbul întrebuinţat era cu adevărat neavariat, fiindcă noi am insistat de mult timp asupra faptului că nu există o limită precisă între porumbul avariat şi cel neavariat. Sormani a eliminat grăunţele avariate şi numai astfel el a putut să arate că porumbul bun nu produce boala fotodinamică. Experienţa lui Raubitschek nu arată altceva, decît că porumbul stricat în mod special conţine substanţe care produc sub influenţa luminii solare un eritem al părţilor expuse, care totuşi, nu este decît un simptom al pelagrei. Această acţiune se poate întîlni şi în alte boli, deşi în mod mai puţin pronunţat.

Există anumite substanţe colorante solubile în grăsime, cu caractere de fluorescenţă, care servesc de filtru razelor solare, lăsînd să treacă razele ultraviolete, iritante pentru pielea omului. Se cunosc de altfel şi alte boli în care intervin astfel de substanţe fotodinamice, cum ar fi boala cailor produsă de sarasin şi eritemul hidroestival, în care funcţionează astfel de filtre de lumină ca hematoporfirina, substanţă fluorescentă provenind din descompunerea sîngelui. Într-adevăr Umnus afirmă că trebuiesc două substanţe pentru a produce pelagra: o substanţă fotodinamică şi o altă substanţă toxică a porumbului.

6) Am constatat că la noi nu numai porumbul galben, dar şi porumbul alb, care nu conţine substanţe colorante fluorescente, produce pelagra, pe cînd se ştie că din contra, cincantinul, foarte colorat şi fluorescent, care se coace repede şi se avariază mai greu, nu este aproape deloc pelagrogen, cu toate că conţine o mare cantitate de substanţe fluorescente. Pe de altă parte, este adevărat că porumbul avariat pelagrogen conţine uleiuri colorate şi fluorescente.

Putem deci să facem abstracţie de teoria lui Raubitschek care explică un simptom important al bolii, dar nu însăşi boala. El nu a demonstrat că porumbul neavariat ar produce pelagra.

Teoriile asupra rolului pelagrogen al porumbului avariat se împart în două: cea a intoxicaţiei şi cea a infecţiei prin porumbul avariat.

Lombroso, găsind cîteva ciuperci pe care el le credea specifice pentru porumbul avariat, extrage din acest porumb un ulei toxic roşu, provocînd animalelor o boală asemănătoare cu ergotismul. Aceste cercetări, cu toate că prea unilaterale, au folosit ca bază teoriei actuale a toxicozeinei în Italia.

Céni şi Otto au izolat diferite penicilii şi aspergilii toxice din porumbul avariat, provocînd cu acestea, boli animalelor. Ei afirmă între altele că aceste ciuperci ar avea o acţiune mai toxică în primăvară, decît în alte anotimpuri.

Autorii italieni moderni: Gozio, Antonini, Volpino, Bertarelli, Camuri etc. sînt azi partizanii acestei idei şi presupun că diferite ciuperci, prin produsele lor, în acelaşi timp cu o insuficienţă a porumbului care nu este un aliment complet, ar constitui cauza pelagrei.

Pe bazele acestor concepţii, lombrosiştii au promulgat în 1902 în Italia, legea pentru combaterea pelagrei, care a dat pînă în prezent rezultate bune. O variantă a teoriei toxicomaidice este cea a autotoxinelor intestinale. Neusser şi Giaxa au presupus că pelagra ar fi datorită substanţelor toxice ale intestinelor, care s-ar produce sub influenţa microbilor intestinali din grupa *coli*. Aceşti microbi după unii, ar proveni din porumbul avariat; după alţii, aceşti microbi intestinali ar determina formarea toxinelor porumbului consumat.

Teoria lui Kohlbrugge, a bolilor de fermentaţie, intră în acest cadru. Acest autor a găsit un microb, un bacil sporulat, prost definit pe porumbul avariat, precum şi în intestinul pelagroşilor, microbi ce ar fi responsabilii boalei, formînd o fermentaţie vicioasă, care ar determina autointoxicaţia.

În timp ce Lombroso şi şcoala sa afirmă că nu paraziţii porumbului sau ciupercile mai mult sau mai puţin cunoscute sînt acele care ar provoca pelagra, ci produsele toxice de descompunere ale porumbului, alţi autori afirmă a fi găsit ciuperci chiar în organismul pelagroşilor. Astfel, Di Pietro găseşte cîteva varietăţi de *Penicillium* şi Céni de *Aspergillus (fumigatus* şi *fluorescens)*, nu numai în porumbul avariat, ci şi în organismul pelagroşilor. Noi nu am găsit niciodată astfel de paraziţi în organismul lor.

Tizzoni şi Panichi descriu un oarecare streptobacil *(Streptobacillus pellagrae)* în organele, în lichidul cefalorahidian pe de o parte, şi în porumbul avariat pe de altă parte. Cobaii hrăniţi cu porumb avariat şi infectaţi apoi cu aceşti microbi, s-ar îmbolnăvi cu simptome de pelagră. La congresul din Bergamo am arătat că streptobacilii în cauză nu erau altceva decît streptococi, care se asociază multor boli unde există pierderi de substanţă, prin care ei pătrund.

Este mult timp de cînd am găsit şi noi în flictenele pelagroşilor şi cîteodată la pelagroşii morţi cu paralizie şi cu manie, streptococi mai mult sau mai puţin polimorfi, secundari, cum se găsesc adesea în asociaţii streptococice; aceştia formau chiar embolii în interiorul vaselor mici ale creierului; totuşi, sîntem departe de a găsi un raport specific între aceşti microbi şi pelagră. Şi autorii italieni care au controlat afirmaţiile lui Tizzoni nu au putut să se convingă de existenţa unui streptococ, ca cel descris de Tizzoni, nici în organismul pelagroşilor şi nici în alte părţi.

În publicaţiile noastre făcute împreună cu regretatul coleg dr. Vasiliu din Roman, asupra tratamentului pelagrei prin atoxil, ne-am exprimat îndoiala că rezultatele bune obţinute cu o substanţă care are o activitate specifică pentru protozoare şi în particular pentru tripanosome, ar fi un indiciu că pelagra *ar putea fi produsă* de asemeni de *protozoare* foarte mici, cum am găsit în creierul şi pielea pelagroşilor şi care se asemănă cu cei mai mici corpusculi rabici (Negri).

Mai mulţi autori au plecat de la această idee pentru a susţine natura parazitară, protozoară a pelagrei. Astfel, Ranitsch-Eisenman crede că boala ar proveni de la anumite păsări (mierle), care prin intermediarul muştelor ar infecta omul cu tripanosome. El nu-şi sprijină ipoteza pe nici o probă.

Mai bine documentat pare să fie distinsul entomologist englez Sambon, care afirmă, bazat şi pe observaţiile noastre, că o muscă mică, simulia şi în particular varietăţi ale acestei muşte, ar transmite prin înţepăturile lor un protozoar, provocator al pelagrei. În critica noastră, făcută la Academia Romînă, noi am exprimat imediat îndoieli asupra acestei posibilităţi ; iată îndoielile noastre :

1) Este neîndoielnic că există o strînsă legătură între porumb şi pelagră. Deci simulia, neavînd nici un raport cu porumbul, nu poate intra în etiologia pelagrei.

2) După Sambon, pelagra trebuie să fie în legătură cu apele curgătoare şi cu trestiile pe care simulia îşi depune ouăle, căci numai acolo ea se poate dezvolta. Am găsit totuşi în ţară numeroase regiuni pelagroase, fără apă curgătoare, fără trestii şi fără simulia, dar cu multă pelagră.

3) Sambon, pentru a-şi susţine teza, afirmă că în Romînia el ar fi găsit un antagonism între malarie şi pelagră, adică acolo unde este malarie (ape stagnante), pelagra nu există. Dar Sambon se înşală total, căci dimpotrivă pelagra este foarte frecventă în regiunile malarice.

4) La noi, oamenii sînt în general foarte puţin înţepaţi de simulia şi nu am observat nici un pelagros, care să se fi plîns de vreo înţepătură de această muscă. De altfel, eritemul produs de către simulia este cu totul diferit de eritemul pelagros.

5) Dezvoltarea simuliei nu coincide cu apariţia pelagrei, căci simulia are două cicluri de dezvoltare, unul în primăvară, altul în toamnă, în vreme ce la noi, eritemul pelagros, în marea majoritate a cazurilor, nu se produce decît la sfîrşitul primăverii.

6) Nu există nici un raport de frecvenţă între simulie şi pelagră. Adesea simulia lipseşte sau este foarte rară în regiunile unde pelagra este foarte frecventă (statele din sudul Americii de Nord).

7) S-a constatat prezenţa pelagrei în anumite regiuni ale Romîniei, în insulele Bermude etc. unde simulia nu există.

8) Unul din noi (A. Babeş) a făcut cercetări la Burieneşti, extirpînd carex-ul pe care se dezvoltă larvele de simulia. Un an mai tîrziu s-au declarat puţine cazuri noi de pelagră, dar această micşorare a cazurilor a mai fost observată şi în alţi ani, atunci cînd carex-ul nu a fost extirpat. În anii următori, pelagra făcea din nou ravagii.

9) Am insistat asupra acestui fapt şi anume, că majoritatea bolnavilor sînt pelagroşi înainte de a ieşi la cîmp şi deci înainte de a fi avut posibilitatea să fie înţepaţi de simulie.

10) În sfîrşit, nimeni nu a găsit în corpul simuliei paraziţi susceptibili de a fi transmişi omului prin înţepătură, precum şi nici astfel de paraziţi, la pelagroşi.

Pentru aceste consideraţii nu putem să acceptăm ipoteza lui Sambon, şi în urma noastră, pelagrologii cei mai distinşi, italieni, englezi şi americani, s-au pronunţat în acelaşi sens.

Există un oarecare raport de specificitate între pelagră şi între anumite preparaţii arsenicale. Este cert că studiul cauzei acestei reacţii, trebuie neapărat să fie urmărit. Observaţia noastră, că atoxilul are un efect mai favorabil asupra pelagroşilor decît alt medicament, nu trebuie interpretat în sensul că pelagra ar fi o boală cu protozoare, căci preparaţiile cu arsenic au un efect şi asupra bolilor generale ale pielii, care nu au nimic de a face cu protozoarele; pe de altă parte, am constatat că nici posibilitatea de a administra o prea mare cantitate de arsenic prin atoxil nu explică eficacitatea sa, căci alte preparate organice arsenicale, ca salvarsanul şi arsacetinul, care se pot administra de asemeni în doze mari, nu au efect asupra pelagrei, ceea ce indică un raport oarecare de specificitate între pelagră şi atoxil. Este sigur că trebuie continuată studierea cauzei acestei reacţii.

Dar, chiar dacă admitem specificitatea pelagrei pe baze de experienţe ca cele de mai sus, trebuie să admitem atunci că această specificitate se manifestă într-un fel mai puţin regulat şi pronunţat decît în alte bolii specifice. În acest sens, am făcut împreună cu dr. Buşilă o încercare pentru a obţine devierea complementului, întrebuinţînd extracte apoase şi alcoolice din porumbul avariat, din dejecţii şi din organe, din microbii izolaţi de la pelagroşi, sau din porumb ca antigen, şi cu serul pelagroşilor ca anticorp. Rezultatele au fost negative, dar nu trebuie uitat că nu tot porumbul avariat este pelagrogen producînd un sistem specific cu serul pelagroşilor. Cercetările noastre citate asupra porumbului avariat şi sîngelui vechilor pelagroşi nu reuşesc nici ele întotdeauna, aşa încît trebuie să spunem că, cu toate că există un raport de specificitate între porumbul avariat şi pelagră, noi nu cunoaştem încă bine condiţiile în care s-ar putea demonstra acest raport.

În ultimul timp, am încercat reacţia *fermenţilor defensivi* ai organismului, în ceea ce priveşte pelagra. Anumite cercetări au fost făcute şi publicate înaintea noastră de către dr. Niţescu. El găseşte că zeina dă cu serul pelagroşilor o reacţie pozitivă, reacţie pe care nu o dă cu sîngele persoanelor sănătoase, care se hrănesc cu porumb. Cercetările noastre au dat următoarele rezultate:

1) Pelagroşii dau cu zeina o reacţie cu atît mai pronunţată cu cît pelagra şi mai ales leziunile gastrointestinale sînt mai pronunţate.

2) Această reacţie se produce şi la persoanele nepelagroase, hrănite cu porumb şi suferind de leziuni gastrointestinale.

3) Persoanele hrănite cu porumb şi care nu au leziuni gastrointestinale, precum şi persoanele care nu se alimentează cu porumb, dau o reacţie negativă.

În orice caz, rezultatele lui Niţescu sînt prea puţin pronunţate şi cercetările încă prea puţin numeroase, pentru ca să tragem din ele concluzii generale.

Chiar dacă prin cercetări de control s-ar proba că ţesuturile parenterale ar produce un ferment de apărare contra porumbului la pelagroşi, acest lucru nu ar arăta altceva, decît faptul că intestinele pelagroşilor pe care s-a făcut experienţa a devenit permeabil pentru anumite substanţe albuminoase ale porumbului şi nu că porumbul produce pelagra. Trebuie din contra, să presupunem că mai întîi porumbul a produs pierderi de substanţă în mucoasă, şi că numai într-un al doilea timp zeina intră în ţesutul parenteral. Este sigur, că o dată în intestinul alterat, albumina din oricare porumb, precum şi probabil alte diferite substanţe albuminoase ale alimentelor intră în ţesutul parenteral, deşteptînd reacţia lui Abderhalden.

Mai este încă o problemă nerezolvată; este vorba de a şti dacă prezenţa albuminei în ţesutul parenteral are sau nu are o acţiune nocivă asupra organismului, adăugînd poate încă acţiunea sa, altor fenomene în pelagră. Această reacţie nu ne arată dacă boala este produsă de un proumb sănătos sau de un porumb avariat. Este totuşi de presupus că anumiţi corpi toxici, provenind din porumbul avariat, ar avea o acţiune mai nocivă asupra ţesuturilor decît zeina, care este aşa de puţin toxică, avînd în vedere că imensa majoritate a oamenilor care se hrănesc în tot timpul vieţii cu porumb sînt sănătoşi. Cum cercetările noastre au arătat că reacţia Abderhalden devine pozitivă şi la ţăranii nepelagroşi, dar cu alte boli intestinale care determină pierderi de substanţă chiar neînsemnate, putem să ne întrebăm dacă astfel de leziuni intestinale nu constituie o predispoziţie la pelagră, permiţînd anumitor albumine din porumbul avariat să intre în ţesuturile parenterale, chiar fără a fi transformate de către digestie. Din cele ce am spus pînă acum, reiese că toate teoriile noi asupra pelagrei sînt mai mult sau mai puţin eronate şi că cele care neagă acest fapt stabilit şi anume, că există o legătură necesară între porumb şi pelagră, nu sînt fundamentate.

Chiar teoriile fundamentate pe supoziţia că porumbul perfect sănătos ar fi pelagrogen nu pot fi susţinute, căci am arătat că însăşi porumbul sănătos conţine totdeauna un oarecare număr de grăunţe avariate, care ar trebui eliminate înainte de a declara că s-a experimentat cu porumb pur sănătos. În urma criticii noastre, rămîne deci stabilit :

1) că porumbul avariat este elementul principal în producerea pelagrei. Am adăugat că avaria porumbului poate fi mai mult sau mai puţin mare şi că nu există limită precisă între porumbul zis bun şi porumbul avariat propriu-zis ;

2) că mizeria şi bolile care debilitează, mai ales cele nervoase şi infecţioase, reprezintă predispoziţia cea mai importantă pentru pelagră ;

3) că există un raport de specificitate între pelagră şi porumbul avariat.

5. PREDISPOZIŢIA PENTRU PELAGRĂ

Am insistat întotdeauna asupra mizeriei şi asupra altor cauze predispozante în pelagră, cum ar fi anemia, convalescenţa lungă după boli infecţioase şi congenitale, guşa, cretinismul, sifilisul, alcoolismul, malaria, anemia, accidentele, nenorocirile precum şi diversele boli şi convalescenţele lor. Pentru a putea susţine aceste afirmaţii, am luat o anamneză amănunţită a 50 de bolnavi neselecţionaţi şi am stabilit momentele etiologice stabilind în acelaşi timp prin aceasta că majoritatea cazurilor de boală nu au început în primăvară ci cu mult înainte. Din anchetele noastre, chiar şi săracii se hrănesc mai bine la ei acasă, decît atunci cînd lucrează la proprietar, care mai totdeauna le dă mămăligă neagră şi amară, supă de mazăre înăcrită şi peşte sărat stricat. Pentru anumiţi bolnavi cărora le-am putut preciza momentul debutului bolii, conchidem că boala în majoritatea cazurilor nu începe primăvara şi că ea este precedată prin cauzele predispozante menţionate mai sus.

. . . .

7. NOŢIUNI STATISTICE

În Romînia statistica ne dă următoarele cifre:

În	1888	erau	10 000	pelagroşi
,,	1892	,,	16 500	,,
,,	1893	,,	7 000	,,
,,	1894	,,	6 600	,,
,,	1895	,,	7 500	,,
,,	1896	,,	13 000	,,
,,	1897	,,	19 100	,,
,,	1898	,,	21 800	,,
,,	1899	,,	32 200	,,
,,	1910	,,	53 000	,,
,,	1912	,,	45 540	,,

În Italia erau în:

În	1879	97 000	pelagroşi
,,	1881	104 064	,,
,,	1899	72 608	,,
,,	1905	55 000	,,
,,	1910	33 869	,,

1) Adică în timp ce în Italia a diminuat rapid în urma măsurilor şi a legilor speciale, la noi dimpotrivă, numărul pelagroşilor s-a mărit într-una şi abia în ultimii ani înaintea războiului mondial, ea arată o oarecare tendinţă la descreştere sau mai degrabă după acest război, tendinţa devine vădită.

Mortalitatea atinge în Romînia, ca şi în Italia, aproape 5%. Marea mortalitate a pelagroşilor în sud-estul Americii se explică poate prin aceea că boala nu s-a întins şi nu s-a agravat decît în ultimii 10 ani, încît medicii nu cunoşteau simptomatologia atît de bine. Astfel, este probabil ca numărul de pelagroşi din Statele Unite să fie mai mare decît cel dat de medici, în urma procentajului morţilor.

2) Bolnavii din Romînia sînt împărţiţi mai ales în 7—12 judeţe, în majoritate în Moldova, unde există o grupă de 4 judeţe mai ales Roman, unde mai mult de 20‰ din locuitori suferă de această boală. În judeţele Tutova, Tecuci, Covurlui, Dorohoi şi Botoşani este de

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

asemeni multă pelagră, mai mult de 1% din locuitori. În ultimul timp Muntenia face concurenţă Moldovei şi judeţele Ilfov şi Dîmboviţa sînt foarte atinse. Judeţe pînă acum aproape indemne, ca Gorj, Mehedinţi, Vlaşca, suferă de pelagră, în timp ce Prahova, care pînă în 1896 era un focar de pelagroşi, nu mai figurează de mult printre judeţele cele mai încercate. În 1912, judeţul Roman arăta o scădere vădită a cazurilor.

3) Femeile sînt mai atinse de boală decît bărbaţii, mai ales între 20 şi 50 de ani. Sînt de două ori mai multe femei pelagroase decît bărbaţi, probabil prin faptul că sistemul nervos, circulator şi pielea lor este mai sensibilă şi în plus ele lucrează mai mult, se hrănesc prost şi nu se pot menaja în timpul sarcinii şi al alăptării.

4) În oraşele mari boala este rară: Un orăşean pentru 50 de ţărani pelagroşi.

8. PROFILAXIA PELAGREI

Autorii cei mai distinşi au constatat că pelagra nu se manifestă ca o boală populară decît acolo unde ţăranul se hrăneşte cu porumb de calitate proastă în cantitate insuficientă. Pelagra, ca boală a poporului, este întotdeauna tovarăşa mizeriei, cu toate că oamenii înstăriţi sînt şi ei atinşi, dacă se hrănesc tot aşa de prost ca şi cei săraci.

Unde începe mizeria? Acolo unde ţăranul nu este în stare să stabilească echilibrul între substanţele pierdute şi alimentaţie. În harta demonstrativă a judeţului Roman, se vede bine raportul între pelagră, mizerie şi alte boli. Ţăranul trebuie să consume în fiecare zi 130 g albumine, 34 g grăsimi şi 430 g hidrate de carbon pentru a restabili echilibrul său. Dar la noi el nu consumă decît 56—70 g albumine, 45—60 g grăsimi şi 550—700 g hidrate de carbon. Adică ţăranul sărac nu mănîncă decît jumătatea alimentaţiei albuminoase care i-ar trebui pentru menţinerea forţelor. Aproape în toate celelalte ţări, ţăranul primeşte cantitatea necesară de albumine.

Dacă s-ar hrăni cu porumb bun în loc de porumb prost, în loc de 60 g albumină el ar consuma mai mult de 100 g, adică aproape cantitatea necesară, căci porumbul cincantin şi cel de Canada precum şi porumbul romînesc bun au 9—12% substanţe azotoase în timp ce porumbul romînesc ordinar nu are decît 6—4% albumine. Se vede deci că ţăranul romîn care se hrăneşte în mare parte cu porumb trăieşte în mizerie, suferă de foame mîncînd porumb ordinar, rău preparat sau avariat, în timp ce el s-ar alimenta destul de bine cu aceeaşi cantitate de porumb cincantin.

S-a arătat în mod vădit în toate ţările şi la noi în judeţul Ilfov de exemplu, că acolo unde ţăranul mănîncă cu porumb şi alte alimente în cantitate convenabilă, pelagra nu există. Toate satele unde sînt vaci, unde se mănîncă pîine, fructe, legume verzi sau brînză, pelagra face puţine victime. De exemplu, la Jilava pelagra nu există, în timp ce ea se găseşte în comunele vecine, unde se mănîncă porumb. Aceste fapte erau bine stabilite înaintea apariţiei teoriei vitaminelor şi a aminoacizilor specifici. Dar, cu toate acestea, o schimbare în regim în sensul indicat este departe de a împiedica pelagra. Acest fapt a fost demonstrat la Burieneşti, una din comunele cele mai lovite, unde prof. Manolescu a creat bucătării, brutării, cultură de fructe şi legume. Dar el nu a obţinut prin aceasta, decît o ameliorare trecătoare. Trebuie remarcat că în regiunile unde trec căile ferate, numărul pelagroşilor se reduce mult. Posturile interminabile sînt la noi o calamitate. În timp ce ţăranul înstărit nu posteşte decît jumătatea anului sau chiar mai puţin, ţăranul sărac posteşte 5/6 din an, pentru că nu poate face altfel. Dacă ar avea măcar în timpul postului o mai mare cantitate de fasole sau alte leguminoase, el s-ar putea hrăni, dar cum nu cultivă aproape nimic în grădina sa, el nu mănîncă în acest timp decît 40 g albumine, 19 g grăsimi şi 310 g hidrate de carbon, ceea ce arată că el este supus unui regim de foame şi consumă mai puţin decît croitoresele sărace din Londra, care sînt considerate ca tipul alimentaţiei insuficiente.

Dacă considerăm în acelaşi timp că porumbul este alimentul cel mai ieftin, astfel încît cu 50 de bani se primeşte o cantitate dublă de porumb, cu o valoare nutritivă dublă decît grîul de exemplu, de o valoare nutritivă triplă ca cea a cartofului, putem încă mai bine aprecia marea mizerie a ţăranilor romîni. Cum am putea combate foametea, cerînd ţăranului complet lipsit de mijloace să se hrănească cu un aliment care l-ar costa dublu cît porumbul?

Am arătat prin experienţele noastre, că într-adevăr, porumbul avariat conţine substanţe nocive sănătăţii. Trebuie să remarcăm totuşi că nu s-au găsit substanţe de o toxicitate mai pronunţată, decît în porumbul foarte avariat şi care nu serveşte decît în mod excepţional hranei ţăranului. Dar şi acest porumb este mîncat fără incon-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

veniente de animalele domestice. Este deci evident că afirmaţiile lui Lombroso asupra toxicităţii porumbului avariat sînt exagerate.

Aceste substanţe nu coincid cu cele găsite de către Lombroso, dar acesta din urmă le-a găsit amestecate cu alte substanţe nespecifice. Aceste substanţe sînt cu atît mai toxice, cu cît porumbul este mai avariat prin mucegai şi prin microbi de putrefacţie şi de fermentaţie.

Totuşi, nici unul din aceşti microbi găsiţi pînă în prezent nu este caracteristic pelagrei; diferiţi microbi vegetează pe porumb, producînd toxine. Mălaiul astfel avariat produce asemenea substanţe dacă nu este uscat, aerat şi răcorit. Am arătat că animalele sînt cu atît mai sensibile la aceste substanţe, cu cît sînt mai slabe şi ţinute nemîncate. Trebuie totuşi ştiut că anumite animale nu suportă nici chiar o alimentaţie cu porumb sănătos, ca de pildă cobaii, iepurii şi cîinii, care se îmbolnăvesc în urma unei alimentaţii excesive cu porumb.

În afara predispoziţiei patologice, predispoziţia necesară pentru boală este o alimentaţie insuficientă. Astfel, ţăranii săraci, tocmai prin faptul că mănîncă porumb crud sau avariat, nu se hrănesc suficient şi se intoxică în acelaşi timp.

Am arătat prin experienţele de mai sus, că porumbul sănătos selecţionat nu produce boala la oameni. La noi, în regiunile unde se mănîncă porumb sănătos, în Sicilia, în Irlanda, în Brazilia, în Mexic, unde se consumă mult porumb şi în anumite locuri chiar aproape în mod exclusiv, nu există pelagră.

Diferenţa între modul cum este tratat porumbul la noi şi în ţările menţionate este mare, căci, în Irlanda, Mexic etc., întîi nu se recoltează porumbul decît foarte copt, al doilea, se usucă în cuptoare speciale şi al treilea, se aeriseşte cu aparate speciale.

Mai întîi, trebuie să luăm măsuri pentru a întări rezistenţa ţăranului, reducîndu-i morbiditatea şi dîndu-i măcar minimum de alimentaţie absolut necesară pentru menţinerea forţelor.

Pentru a ameliora această stare de lucruri disperată, trebuie ca statul să ia măsuri exemplare. Trebuie împiedicată exploatarea ţăranului de către moşieri, trebuie sever pedepsiţi acei care distribuie sau vînd porumb stricat, care nu conţine înainte de toate destule substanţe hrănitoare (4% albumine, în loc de 12%). Trebuiesc revizuite legile agrare... Foametea, inadmisibilă într-un stat bine organizat, *este la noi o stare de lucruri constantă.* Să sperăm că o nouă legislaţie agrară va avea un efect salutar asupra înstăririi ţăranului, înlăturînd dezastrele produse de pelagră.

Măsurile pe care le-am recomandat împreună cu dr. Sion au fost probabil folosite pentru elaborarea legii italiene din 1902, în combaterea pelagrei.

a) Trebuie, în primul rînd, să se asigure condiţii pentru ca cultura porumbului să fie bună şi să se împiedice consumarea porumbului stricat. Acesta este scopul măsurilor celor mai importante în lupta contra pelagrei ; el va fi atins prin modificarea raţională a legilor agricole. Măsura cea mai salutară va fi să se dea mai mult pămînt ţăranilor, ca ei să poată lucra în pace propriul lor teren. Se ştie că pînă în prezent, legile au fost îndreptate contra ţăranului, căci de-abia după ce porumbul proprietarului răsărea, ţăranul care era obligat să lucreze tot timpul pentru proprietar, putea să se gîndească să-şi are propriul său teren, adică, de obicei, cu 2 luni mai tîrziu decît ar trebui s-o facă. Din această cauză, porumbul său nu se cocea şi nu se mai putea usca în lunile marilor călduri. În genere, la noi porumbul se seamănă prea tîrziu, deoarece nu-i vine rîndul decît după însămînţarea altor graminee, fiindcă legea agrară nu este strict aplicată, şi chiar dacă se aplică ea nu protejează suficient pe ţăran împotriva exploatării proprietarului sau arendaşului. Ar trebui ca această lege să fie modificată....

b) Mai mult decît atît, statul ar trebui să se intereseze ca ţăranii să înveţe să cultive porumbul în mod mai raţional şi să nu semene pe înălţimi decît varietăţile care ajung destul de repede la coacere. Această operă ar putea să se obţină în parte, prin intermediul institutorilor şi al preoţilor, care, în timpul studiilor lor, ar trebui să-şi asimileze cunoştiinţe solide de agricultură. Ţăranii ar trebui instruiţi cum să cultive legume, să sădească şi să îngrijească pomii fructiferi, care aproape că nu se mai cultivă la noi în ţară.

c) În afară de aceasta, *ar trebui create în fiecare judeţ comisiuni independente de control în ceea ce priveşte morile, morăritul, cultura porumbului şi alimentaţia populaţiei cu porumb, care ar semnala ministerului toate infracţiunile şi toate abuzurile comise de autorităţi, proprietari, arendaşi şi ţărani.* Paralel cu această comisie, ar trebuie să lucreze şi *o ligă antipelagroasă,* susţinută de guvern.

d) Statul ar trebui să stabilească prin intermediul specialiştilor, care sînt varietăţile de porumb care se coc mai bine în diversele regiuni ale ţării, pentru a sfătui, şi la nevoie a impune în fiecare localitate, cultura şi calitatea care prezintă toată garanţia că se va coace. Ar trebui să se stabilească bine, dacă sterilizarea porumbului, aşa cum se face în America, sau extracţia germenului pentru prepararea uleiului de porumb, sînt realmente folositoare, şi dacă, în acest caz, acestea nu ar putea fi introduse şi la noi... Pe de altă parte ar trebui să se stabilească în mod ştiinţific, dacă întrebuinţarea făinii de porumb cu scoarţă cu tot este cu adevărat un mijloc eficace contra pelagrei, aşa după cum afirmă unii autori englezi bazaţi pe anumite analogii ale pelagrei cu avitaminozele.

e) Crearea brutăriilor rurale şi a supelor populare s-ar recomanda de asemeni; după părerea guvernului italian, acestea sînt cel mai bun mijloc pentru combaterea pelagrei. La noi, organizarea acestor instituţii în regiunile pelagroase fiind întreruptă, nu a dat rezultatele aşteptate.

Şi noi împărtăşim părerea că individul care nu consumă porumb nu poate deveni pelagros, şi că cel mai adesea, dacă pelagrosul la începutul bolii nu consumă porumb, el se poate vindeca mai repede de boală (vezi pelagra din Bucureşti).

Noi nu negăm că aceste instituţii ar fi în stare să combată pelagra, dar noi ne îndoim de posibilitatea execuţiei lor, dat fiind că la noi pelagra este foarte răspîndită, în timp ce caritatea publică şi grija statului pentru pelagroşi sînt puţin dezvoltate.

Dr. Neagoe ne-a arătat că instalarea brutăriilor sistematice ar fi destul de scumpă, dar cu toate acestea, Italia a ajuns să o facă în toate regiunile. Regretatul dr. Vasiliu din Roman a recomandat o pîine integrală, preparată direct cu porumb muiat, dar chiar şi aceasta este mai scumpă decît mămăliga şi eficacitatea sa nu este încă dovedită.

În ultimul timp, preţul porumbului a fost ridicat aşa de mult, încît el ajunge pe cel al grîului; acum, ne-am putea gîndi serios la înlocuirea prin grîu, cel puţin a porumbului în regiunile cele mai pelagroase.

Statul ar trebui să ia iniţiativa creării în regiunile încercate a *supelor populare*, unde s-ar putea procura măcar o bună supă cu legume şi carne, lucru care ar costa puţin şi care ar combate cu succes pelagra. Primii care ar profita ar fi pelagroşii, precum şi membrii familiei lor, care ar evita contractarea bolii. Ar trebui ca instituţiile mai sus indicate să realizeze aceste puncte, precum şi să creeze cuptoare pentru uscarea porumbului. Comisiunile de pelagră şi ale ligii vor face propuneri în acest sens.

g) Cuptoarele care servesc uscării porumbului şi care în Italia, înaintea introducerii brutăriilor rurale şi a supelor populare, au adus reale servicii, ar trebui să fie făcute la noi, mai ales în regiunile unde toamna este ploioasă. Mai ales hangarele ar trebui să fie construite sistematic şi bine ventilate, oprindu-se îngrămădirea porumbului pentru a nu fi expus fermentaţiei şi mucegăirii. Trebuie intervenit pentru ca statul să interzică în modul cel mai riguros comerţul cu porumbul avariat. Această problemă este foarte serioasă şi merită toată atenţia noastră. Atît în Italia, cît şi în Romînia, se întîmplă ca moşierii şi mai ales arendaşii să dea iarna ţăranilor porumbul stricat pe care nu l-au putut vinde, în contul muncii pe care ţăranii o vor face în vara următoare.

În urma insistenţelor noastre, s-au introdus în lege măsuri serioase împotriva acestui inconvenient, dar pînă azi, măsurile au rămas literă moartă.

h) Mai ales în comunele atinse va trebui să se instituiască de urgenţă un agent sanitar sub supravegherea medicului, pentru a stabili numărul real de pelagroşi şi pentru a veghea asupra hranei ţăranilor. Dar, în primul rînd, noi insistăm ca fiecare familie de ţăran să primească de ajuns pămînt, pentru ca produsele sale să satisfacă nevoile vieţii şi a tuturor altor cheltuieli, ca impozitul către stat, comună şi altele, şi să fie emancipat de dependenţa sa faţă de proprietar.

În Romînia, avem o lege asupra vînzării proprietăţilor statului, care prevede că această vînzare nu se poate face decît ţăranilor. Totuşi, se întîmplă adesea ca aceste proprietăţi să fie vîndute în bloc altor persoane, în timp ce numeroşi ţărani nu au decît o mică palmă de pămînt. *Trebuie să se vîndă pămînt ţăranilor, dar ar fi trebuit să se adauge în noua lege: mai ales în regiunile bîntuite de pelagră în condiţii cu totul speciale,* la preţul cel mai jos, fără să se ceară imediat, ci numai după 1—2 ani plata ratelor şi să nu oblige pe cumpărător să plătească preţul într-un timp prea scurt. Statul ar trebui să lupte contra acestor nenorocite circumstanţe, care fac ca locuitorii de la ţară să nu aibă linişte, ei fiind mereu îndatoraţi faţă de moşieri, din care cauză sînt exploataţi în mod inuman.

j) Ar trebui ca statul să insiste asupra necesităţii asigurării atît a recoltelor cît şi a animalelor de muncă.

k) În sfîrşit, statul ar trebui să vegheze pentru ca, pe lîngă înfrumuseţarea oraşelor..., să facă ceva şi pentru ridicarea igienică a satelor. Mai ales în şcolile rurale ar trebui să se dea o mai mare

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

atenţie igienei, culturii pămîntului, a porumbului, pomilor fructiferi şi legumelor. Din moment ce statul va fi convins de importanţa acestor măsuri şi va fi decis să le aplice cu energie, nu mai încape îndoială că generaţiile viitoare vor scăpa de pelagră.

9. TRATAMENTUL PELAGREI

O mare parte a dispoziţiilor preventive aplicate în regiunile pelagroase vor contribui la vindecarea pelagrei.

Dar, pentru aceasta, nu este necesar ca numai situaţia economică a ţăranului să se amelioreze, ci mai trebuie ca acesta din urmă să-şi schimbe hrana şi felul de viaţă. Din acest punct de vedere, ţăranul este foarte conservator şi va trebui mult timp pentru ca el să accepte principiile unui nou gen de viaţă mai bun şi mai igienic. Pînă atunci nu ne este permis să stăm inactivi, ci trebuie să căutăm pe altă cale, mijloace terapeutice. Funck recomandă o alimentaţie bogată în vitamine, dar noi am arătat că teoria vitaminelor nu este încă bine stabilită şi nu este aplicabilă pelagrei. Cu toate acestea se ştie de mult, că o alimentaţie variată, în care intră laptele, ouăle, brînza, carnea, fructele, legumele proaspete, cartofii, previne şi vindecă adesea pelagra. De altfel, am găsit că preparaţiile organice de arsenic şi în special atoxilul au o acţiune foarte favorabilă în această boală.

Am găsit şi am preparat seruri specifice care au fost recomandate pentru tratamentul pelagroşilor. Am preparat de asemeni un serovaccin prin amestecul toxinelor maidice cu serul antipelagros, care părea să aibă o acţiune reală (vezi *Die Pellagra* 1901). Din nenorocire, greutăţile de a obţine în mod curent toxina specifică ne-au împiedicat să urmărim aceste încercări. Unele medicamente, împiedicînd fermentaţia vicioasă gastrointestinală (printre care anumite ape minerale), ar contribui de asemenea la tratamentul bolii. Dar, în primul rînd măsurile generale, tratate pe larg în această monografie, sînt acele care ar avea un efect mai bun pentru dispariţia definitivă a pelagrei de pe teritoriul Romîniei ; dintre ele, insistăm mai ales asupra excluderii porumbului avariat din alimentaţia ţăranului, şi dacă ar fi posibil, chiar şi pe cea a porumbului zis sănătos, precum şi o ameliorare a situaţiei economice a ţăranului, o emancipare a sa de sub tutela proprietarului şi a arendaşului prin împărţirea şi vinderea marilor proprietăţi, ţăranilor.

★

Sperăm să fi atins țelul acestei lucrări, care a fost de a șterge din cîmpul cercetărilor pelagrei, printr-o critică serioasă, atîtea ipoteze lansate cu ușurință, credințe, tradiții și teorii nejustificate, și de a le înlocui prin cîteva fapte bine demonstrate, prin numeroase observații și experiențe.

Rezultă deci, că raportul bolii cu porumbul și mai ales cu cel avariat a fost bine stabilit, căci sensibilizarea organismului, creată prin această alimentație, a fost pusă în afară de îndoială, iar incubația bolii, durata sensibilizării, simptomele debutului, au fost precizate. Sensibilitatea vîrstei, a sexului, a diferitelor forme nedescrise pînă în prezent, au fost precizate, precum și predispozițiile care determină manifestările bolii.

Tratamentele medicamentoase și înainte de toate măsurile generale indicate, pentru combaterea pelagrei ca boală socială și specială a țăranului, au fost studiate pe o scară largă și au ajuns la rezultate remarcabile.

Departe de a ignora insuficiențele acestei lucrări, mai ales în ceea ce privește ultimele statistici, precum și unele din planșele noastre care nu au putut să fie prea îngrijite sau reînnoite, din cauza condițiilor nefavorabile în care ne găsim după război, nu ne rămîne decît să ne adresăm indulgenței cititorului.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PREVENIREA ŞI COMBATEREA MENINGITEI CEREBROSPINALE

Meningitele aparţin boalelor celor mai comune, celor mai grave, celor mai dureroase şi celor mai penibile pentru cei dimprejurul bolnavilor şi celor mai puţin accesibile intervenţiei medicilor.

Întotdeauna, dar mai cu seamă iarna şi spre primăvară, se îmbolnăvesc, cînd cîte o persoană, cînd grupe de oameni, cînd copii, cînd oameni tineri, soldaţi etc., de această boală. Mai cu seamă în grupe de oameni, în cazarme, în pensionate şi fabrici, se ivesc adevărate epidemii de meningită, producînd o mare mortalitate. O singură epidemie, în Prusia, mai cu seamă printre soldaţi, a produs 3000 de îmbolnăviri cu 2000 cazuri mortale. În anume epoci, boala se răspîndeşte în mai multe ţări, aşa în anul 1805, în Europa întreagă şi trecînd oceanul, şi în America. După mai mulţi ani în linişte, se observă tot mereu noi erupţiuni de epidemie în diferite puncte ale globului. Cele mai mari epidemii au fost acelea din anii 1854—1875, care s-au întins peste toată Europa, apoi cea din iarna şi primăvara anului 1905 în Silezia, în anii 1910—1911 în Franţa etc.

În prezent deci, nu există o adevărată epidemie, totuşi numărul cazurilor izolate este destul de mare, şi creşte necontenit. Ea se constată şi prin focare mici în cazărmi, fabrici, şcoli şi alte aglomeraţiuni de oameni. Cu toate acestea, meningita de obicei nu este propriu-zis o boală de familii sau de aglomeraţiuni ca alte boale epidemice, găsindu-se de obicei într-o familie, un singur caz.

Cauzele boalei sînt anume microbi. Astfel, de mult s-a constatat că bacilul tuberculozei intrînd în sînge, se localizează şi pe meninge şi am putut constata că bacilul din cauza sensibilităţii prea mari a meningelui, deşi produce leziuni în cele mai multe organe, nu se manifestă de obicei decît prin localizarea pe meninge, adică prin meningită tuberculoasă. Există și meningite care se asociază cu pneumoniile, gripa, septicemiile etc., fiind cauzate de microbii acestor boale.

Afară de aceste meningite secundare, există însă și forme primitive, despre care se credea că sînt de asemenea produse prin microbi banali, pînă cînd Weichselbaum, în anul 1887, a descoperit în aceste forme un microb particular, semănînd mult cu gonococul, microbul blenoragiei. Deosebirea între cei doi microbi este că gonococul crește numai pe medii care conțin ser de om proaspăt, iar meningococul crește bine și pe medii cu ser fiert și formolizat, pe anume alte medii (geloza T) adică pe geloza preparată cu peptonă Chapoteaut și cu glucoză, și pe bulion preparat cu peptonă din stomac de porc.

La început microbul e greu de cultivat și nu trăiește decît o zi, două, afară de corpul omenesc, însă din ce în ce se adaptează la alte medii și devine mai rezistent. Microbul fermentează diferite zaharuri, în mod particular fermentează geloza și maltoza, însă nu descompune celelalte zaharuri, pe cînd gonococul fermentează geloza, însă nu fermentează maltoza, așa încît această particularitate se poate întrebuința pentru diagnosticul microbului. În însămînțările consecutive și cu anume precauțiuni, poate fi păstrat și mai multe luni. Microbul e foarte toxic. Numai cantități mai mari de microbi morți, injectați în peritoneul cobailor tineri, omoară aceste animale. Cocii, cultivați cu sînge de animale, își măresc toxicitatea pentru aceste animale, așa că spre exemplu 0,00002 cc pe injecție în peritoneul șoarecilor omoară aceste animale.

Mijlocul cel mai bun pentru a diagnostica și izola meningococul este proba de specificitate. Însă mijlocul atît de sigur pentru alți microbi, aglutinarea, este mai puțin sigur la acest microb, căci sînt diferite varietăți de meningococi, printre care de multe ori, numai serul provenind din aceeași varietate, aglutinează microbul omolog. Astfel, dacă încercăm serul cu o altă varietate, nu căpătăm un rezultat pozitiv. Sînt două feluri de microbi A și B, care sînt cei mai frecvenți și care aglutinează bine, și chiar serul A aglutinează pînă la un grad oarecare și microbul B. Mai bine va fi să avem un ser amestecat A+B, pe care îl încercăm pe un anume microb, sau pe o cultură amestecată A+B, sau pentru a încerca dacă un ser provine de la un coc de meningită cerebrospinală.

Dar chiar procedînd astfel vom avea insuccese, căci sînt seruri de meningită cerebrospinală care nu aglutinează sau care la un moment dat îşi pierd cu totul proprietatea aglutinantă, cu toate că persoanele bolnave conţin meningococi virulenţi. Cu alte cuvinte nu există în meningita cerebrospinală un paralelism între virulenţă, acţiune imunizantă şi aglutinare.

Cu atît mai sigură este proba lui Bordet-Gengou aplicată la această boală. Antigenul, microbul şi anticorpul (din sîngele bolnavului sau al unui animal imunizat), formează un sistem care se manifestă chiar cu o mare diluţie de ser. Mai cu seamă tulpinile A şi B produc anticorpuri abundente, care se manifestă încă intr-o diluţiune de 1 : 2000.

Durata incubaţiei boalei este scurtă, 2—4 zile. Boala se manifestă apoi în mod foarte variat; sînt forme care nu durează decît cîteva ore sau zile şi sînt totdeauna mortale. Acestea sînt formele cele mai caracteristice; un copil sau un tînăr în deplină sănătate, cade jos cu un ţipăt, îşi pierde cunoştinţa şi moare cu crampe şi slăbiciunea inimii, cu febră şi cu inţepenirea cefii.

În cazurile cele mai frecvente, care durează mai multe zile sau săptămîni, boala începe cu durere mare de cap şi ceafă, febră mare, cu frisoane neregulate, febră remitentă sau intermitentă.

Musculatura cefii şi cea dorsală sînt contractate, asemenea există o demiflexiune a genunchiului şi coapsei (simptomele lui Kernig). Mai constatăm ameţeli, sensibilitate exagerată, crampe paralizii, exagerarea reflexelor, o mare slăbire, comă, poliurie etc. Mai tîrziu se dezvoltă o hidrocefalie internă cu inflamaţiune ependimară, somnolenţă, exanteme, herpes, mutism, orbire.

Sînt şi forme cronice, cu abcese cerebrale şi altele în care se dezvoltă o hidrocefalie internă cronică cu simptome mai puţin caracteristice. În toate cazurile, puncţiunea lombară, adică scoaterea de lichid din canalul rahidian în regiunea şalelor care aduce o uşurare trecătoare a simptomelor şi injecţiuni abundente de ser antimeningococic în acest canal, sînt astăzi metodele cele mai sigure pentru vindecarea boalei.

Cu lichidul scos, fie tulbure sau aproape clar, se poate face diagnosticul aproape sigur al boalei, căci în acest lichid se găsesc meningococii închişi în celule sau liberi. Coloraţiunea şi aspectul lor, sediul lor intracelular, sînt cu totul caracteristice, însă chiar dacă nu se găsesc aceşti microbi, de multe ori cultura pe mediile menţionate dă un rezultat pozitiv. Nu arareori, există în lichidul purulent o cantitate de alți microbi asociați care îngreunează găsirea meningococilor. În atare cazuri, am găsit o altă metodă de diagnosticare, adică scoaterea prin biopsie a unei bucățele mici de piele eritematoasă, unde am constatat microbul pur, la limita între epiderm și derm.

Cercetările noastre minuțioase au constatat că într-o serie de meningite tuberculoase, pneumonice, streptococice, se găsesc pe lîngă microbii respectivi și meningococi. Astfel am găsit acești microbi și în unele cazuri de hemoragii meningiene și chiar la meningite traumatice.

De obicei, constatarea microbului în lichidul cerebrospinal e ușor, mai cu seamă dacă lichidul e purulent sau tulbure. Și microbii care nu sînt aglutinați pot fi meningococi. Sînt însă anume microbi care seamănă cu meningococii, dar care sînt ușor de exclus. *Diplococcus crassus,* prin culturile abundente mucoase, prin colorația cu Gram, prin creșterea la temperatură joasă, prin fermentațiunea tuturor zaharilor, *Micrococcus cataralis,* prin creșterea pe geloză și prin lipsa de fermentațiune a zaharurilor, *Diplococcus flavus,* prin culoarea galbenă a culturilor, *Diplococcus mucosus* crește de asemenea la temperatura camerei sub forma de mase mucoase.

Afară de meninge, microbul se găsește în faringe, în retrofaringe și în cavitățile comunicînd cu cele nazale: *anghina retronasalis.*

Este de cea mai mare importanță a se constata această retrofaringită produsă de meningococi, căci este neîndoios că această retrofaringită întinzîndu-se pe meninge, probabil pe calea limfatică poate și pe cea sanguină, poate să producă meningită cerebrospinală la persoanele atinse de această boală.

Astfel, această faringită trebuie combătută mai cu seamă pentru ca să nu se întindă microbul la alte persoane și să producă o epidemie de meningită. Chestiunea acestei răspîndiri prezintă însă multe puncte obscure. Deși se găsesc în jurul cazurilor de meningită multe persoane în fiecare casă la care se găsesc meningococi în faringe și în nas, acești meningococi de multe ori nu sînt aglutinați prin serul antimeningococic, nici nu sînt patogeni.

Se găsesc însă printre ele și cazuri cu microbi ce sînt aglutinați și virulenți. Așa se vede că meningococii sînt destul de frecvenți și la oameni sănătoși, care n-au fost în contact cu bolnavi, însă autorii sînt unanimi pentru a constata că acești coci sînt aproape întotdeauna nevirulenți și nu arată raporturi specifice cu serul antimeningococic preparat cu meningococi activi, pe cînd persoanele care se găsesc în contact cu bolnavi de meningită, au de multe ori în faringele lor, meningococi virulenţi.

Se pune întrebarea dacă aceste tulpini neactive nu sînt decît varietăţi, care în anume cazuri pot trece în forme active şi virulente.

Este de remarcat că medicii, infirmierii şi membrii familiei care îngrijesc pe bolnavi, deşi devin purtători de microbi numai foarte rar sînt infectaţi, ceea ce ar fi un indice că această faringită sau numai prezenţa unui meningococ în faringe, nu sînt atît de periculoase pe cît s-a crezut, şi cazurile bine constatate, în care un purtător de meningococi în faringe să se fi îmbolnăvit de meningită sînt foarte rare. Poate că infecţiunea nu se produce direct în faringe ci prin intermediul altor factori. În tot cazul există o predispoziţie pentru boală sub forma de iritaţiuni sau boale ale faringelui şi ale nasului. După trecerea boalei, microbul virulent se găseşte încă cîteva săptămîni în faringe şi în nas.

Deci chestiunea purtătorilor de meningococi nu este încă rezolvată.

Purtătorii sînt puţini periculoşi pentru oamenii sănătoşi, căci meningococul lor de regulă e mult atenuat şi de obicei nu se poate dovedi că boala s-a luat de la purtători, aceasta este chiar cu atît mai puţin probabil, cu cît meningococii purtătorilor aparţin de obicei raselor atenuate şi chiar inofensive şi care nu se pot transforma în tulpini virulente. Epidemia se poate explica astfel, că microbii trec de la un individ la altul, neproducînd însă la cei mai mulţi indivizi nici o îmbolnăvire sau numai un uşor catar nazofaringean şi că numai la unii indivizi predispuşi şi la care s-au transmis meningococi virulenţi, aceşti microbi pătrund în sînge şi produc boala.

Această pătrundere în sînge poate fi în legătură cu gravitatea boalei, deci cu virulenţa mai mare a microbilor. Am găsit într-adevăr atare forme foarte grave, hemoragice, în care microbul se depune în piele şi de aici invadează sîngele, produce hemoragii cutanate şi infecţiunea generală.

Putem zice că meningococul este un microb care deşi este legat de corpul omului bolnav, totuşi este foarte răspîndit şi la omul sănătos, întocmai ca pneumococul şi că produce boala numai dacă e vorba de o varietate activă (A sau B), patogenă, şi anume la oameni predispuşi, la copii cu dispoziţiune limfatică şi iritabilitate a gîtului lor, şi la oameni tineri (soldaţi mai cu seamă) expuşi la mari oboseli.

Meningococul se găseşte la bolnavi de meningită şi în diferite colecţiuni purulente în septicemii, în otite (chiar fără meningită), în epididimite, în conjunctivite, în bronşite care însoţesc meningitele şi în urma meningitelor după parotidite. Măsurile luate mai înainte pentru a preveni boala, izolarea purtătorilor şi examenul periodic al faringelui şi nasului lor, pentru a constata cînd nu mai conţin meningococi, este foarte greu de executat şi nu dă rezultat sigur, căci microbii de multe ori dispar şi reapar în faringe, asemenea şi aglutinabilitatea lor. Se dezinfectează rufăria de pat, batistele, tacîmurile, păturile etc. Se atrage atenţiunea publicului ca să se păzească de contactul celor ce au trecut prin boală şi a celor care au fost în contact cu bolnavii.

În fine s-a întrebuinţat la purtători insuflări în nas, pentru a omorî microbii.

Însă toate aceste măsuri nu au avut efectul aşteptat ; numai după ce s-a stabilit posibilitatea de a vindeca boala prin seroterapie, meningita se poate combate cu succes. Kolle şi Wassermann au încercat să producă un ser antimeningococic, tratînd cai cu injecţiuni de meningococi vii sau omorîţi în felul tratamentului antidifteric şi au avut oarecare rezultate încurajatoare.

Nu se ştie dacă meningococul este toxic numai prin toxinele legate de substanţa care constituie corpul microbului sau dacă microbul secretă toxine. Cum numai microbii din cel din urmă grup dau un ser eficace, trebuie presupus că meningococul prepară şi exotoxine. Cu timpul s-a perfecţionat seroterapia meningitelor prin diferite constatări. Înainte de toate s-a stabilit modul cel mai favorabil al tratării cailor. Am introdus şi aici întrebuinţarea serovaccinului pentru a evita efectul dezastruos al toxinelor în urma cărora au murit mulţi cai în timpul preparării. Apoi am întrebuinţat la cai un tratament antianafilactic sub formă de injecţiuni dese şi crescînde, precum s-a întrebuinţat la om. Cea mai importantă modificare însă, este întrebuinţarea nu a unui număr mare de tulpini cum s-a făcut la început, ci a tulpinilor selecţionate A şi B, ele fiind cele mai frecvente şi cele mai periculoase şi care dau întotdeauna cel mai mare grad de imunitate. S-a constatat că trebuie întrebuinţate cantităţi mari şi injectate în canalul rahidian printr-un anume punct al coloanei vertebrale, prin care se poate pătrunde uşor cu un ac de seringă. Trebuie ca toţi medicii să se iniţieze de urgenţă în practica acestui procedeu.

Deci condiţiunile principale ca serul să fie eficace, sînt : 1) ca să fie preparat din meningococi selecţionaţi cu o virulenţă şi specificitate mare, 2) apoi serul trebuie întrebuinţat cît se poate de repede

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

după începutul boalei, 3) injecţiunile să fie făcute direct în canalul rahidian.

Alte condiţiuni pentru a avea rezultate bune sînt: 1) Să începem tratamentul cu 20—30 cc de ser. 2) Să repetăm injecţiunile atîtea zile cît se mai manifestă semne de meningită (febră, dureri, ameţeli, etc.) şi cu doze crescînde pînă la 100 cc pe zi. 3) A da pe lîngă injecţiuni intrarahidiene şi injecţiuni zilnice subcutanate pentru a împiedica infecţiunea generală cu meningococ (fapt pe care l-am constatat, găsind meningococul în erupţiunile pielii), precum şi anafilaxia, adică efectul vătămător al injecţiunilor repetate şi distanţate de ser străin.

În aceste condiţiuni, putem conta cu siguranţă pe efecte excelente şi mai cu seamă pe o reducere de mortalitate de la 70% la 10%.

Anume se vede că injecţiunea subcutanată e mult mai puţin eficace decît injecţiunea în canalul rahidian.

Efectul serului e de multe ori surprinzător. Febra scade brusc, vărsăturile cedează, apetitul revine, incontinenţele dispar. Trebuie să se injecteze deodată chiar în cazuri uşoare 20 cc, mai bine însă 30 cc. Este greşit a aştepta pentru aplicarea serului examenul de laborator al lichidului cerebrospinal, căci pe de o parte fiecare oră de aşteptare e primejdioasă, pe de alta, injecţiunea cu ser este cu totul inofensivă. Dacă a doua zi febra şi celelalte simptome reapar, trebuie repetată injecţiunea şi aşa mai departe pînă la dispariţia lor definitivă.

Cred că avînd în vedere cele constatate în diferitele epidemii de meningită cerebrospinală şi constatarea noastră că meningococul se găseşte şi are un rol important şi chiar dominant nu numai în epidemiile de meningită cerebrospinală, dar şi în multe meningite care pînă la cercetările noastre au fost privite ca banale, va trebui de aci înainte tratată cu ser antimeningococic orice meningită şi ar fi o mare greşeală să aşteptăm pentru aceasta examenul de laborator; astfel, unele menigite care au fost pînă acum condamnate, au devenit curabile.

Cultivarea meningococilor, selecţionarea celor mai eficace tulpini pentru imunizare, imunizarea cailor, metodele de titrare a valorii serului, chiar tratamentul, sînt mai greu de aplicat decît metodele întrebuinţate pentru orice boală specifică, insuccesele sînt frecvente, culturile schimbăcioase şi valoarea lor nesigură.

Dacă în fine, ştiinţa a învins toate aceste inconveniente, aceasta se datoreşte în mare parte zelului şi muncii încordate a unei serii de savanţi, printre care şi personalul institutului nostru ocupă un loc însemnat.

Numesc printre colaboratorii mei pe d-nii asistenţi Bobeş care a preparat cai pentru serul antimeningococic şi d-şoara Ciuculescu, care au cultivat la noi în ţară un meningococ potrivit pentru imunizarea cailor.

Astăzi, cînd am învins în mare parte aceste greutăţi, ne găsim înaintea unui nou triumf al ştiinţei, căci putem afirma că împreună cu efectele prodigioase ale serului antidifteric, cele obţinute prin serul antimeningococic constituiesc cele mai preţioase achiziţii ale seroterapiei. După multe încercări şi decepţii am ajuns astăzi să preparăm şi noi un ser eficace şi pe care contam să-l perfecţionăm neîncetat aşa încît meningitele să piardă din ce în ce mai mult aspectul lor înspăimîntător şi sfîrşitul lor fatal.

Astăzi, în 11 cazuri de meningită meningococică am obţinut prin întrebuinţarea serului nostru, vindecarea, pe cînd alte patru cazuri, cînd nu s-a aplicat tratamentul, au fost mortale. Numai 2 cazuri tratate au sucombat, unul în care tratamentul s-a aplicat după 8 zile de boală (adică întîrziat) şi altul în care tratamentul s-a aplicat în agonie.

Nu ne îndoim, că precum am reuşit prin perfecţionarea metodei să vindecăm din ce în ce mai sigur şi cazuri disperate de difterie şi tratamentul antimeningococic va deveni din ce în ce mai eficace, triumfînd nu numai împotriva cazurilor epidemice, dar cîteodată şi în cele mai multe cazuri disperate de meningită comună, sporadică şi neepidemică.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CONTRIBUȚIUNI LA DIAGNOSTICUL ȘI COMBATEREA CANCERULUI

Cînd cercetările noastre, avînd ca menire prevenirea boalelor, alinarea suferinţelor şi salvarea bolnavilor, ajung la rezultate practice, mă grăbesc să viu înaintea academiei, ca la forul cel mai înalt de cultură şi de ştiinţă romînească, să expun rezultatele mele şi să recomand măsurile care trebuie luate pentru îndreptarea răului. Însă din cauze pe care nu pot să le expun aici, aproape niciodată, măsurile recomandate de mine nu au fost executate de către diferitele administraţiuni şi ţara a rămas în starea sanitară tristă în care se află încă şi astăzi.

Eu însă nu m-am descurajat şi revin şi astăzi asupra unei chestiuni de o importanţă capitală, asupra căreia am făcut studii continue de aproape 50 de ani şi despre care am întreţinut academia în mai multe rînduri: chestiunea cancerului. Nu mai revin asupra cercetărilor mele anterioare şi doresc să expun aici pe scurt, numai cercetările mele cu totul recente asupra diagnosticului şi combaterii cancerului.

Din comunicările mele anterioare, menţionez numai că am recomandat instituirea unei Comisiuni de cancer, precum şi subvenţionarea clinicilor şi laboratoarelor în vederea studiului acestei boale teribile. Am arătat încercările noastre de a vindeca boala şi mai cu seamă de a împiedica recidivele, printr-o autoseroterapie particulară, care însă, din cauza lipsei unei instituţiuni speciale pentru depistarea boalei la început pentru tratament şi mai cu seamă pentru urmărirea soartei canceroşilor după operaţiune sau după un anume tratament, nu a putut fi continuată.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Deci, cu toate indiciile că acest procedeu va da un rezultat bun, nu am putut urmări pe bolnavi în lipsa unei atare instituțiuni mari, unde s-ar putea face o statistică bazată pe examenul tumoarei, al bolnavului, al condițiunilor îmbolnăvirii, al vîrstei, al stării sanitare anterioare, al regiunii, al contagiunii sau al eredității, al modului de operațiune ce trebuie urmat, de tratament ante- și postoperator, controlînd și urmărind bolnavul ani de zile după tratament, sau urmînd ani de zile tratamentul. Numai astfel am putea judeca eficacitatea acestor încercări. Aceste institute vor trebui să înlocuiască inconvenientul că nu putem experimenta la om cu cancerul omului și că nu putem să-l transmitem de la om la animale de experiență. Un alt inconvenient mare este *că nu cunoaștem îndestul cauza cancerului, nu cunoaștem decît predispozițiunile pentru cancer, și ne lipsește cunoștința intermediarului, care face ca din predispozițiune să se dezvolte cancerul.*

Astfel, prezența de negi, ulcere, fistule, cicatrice vechi mai cu seamă sifilitice, constituie predispozițiuni, însă cîte milioane de oameni nu au negi la care niciodată nu s-a dezvoltat cancer; asemenea, anume leziuni, inflamațiuni, arsuri vechi, plăci albe ale limbii, prezența de calculi biliari, ulcere vechi ale stomacului, manipularea unor substanțe ca gudron, parafină, predispun la cancer, însă numai un număr foarte mic din cei predispuși capătă cancer și de altă parte sînt atîtea cazuri de cancer, unde nu găsim în antecedente, nici una din aceste predispozițiuni.

Cu toate acestea se vorbește acuma în cazurile de predispozițiune de un stadiu precanceros. Adică purtătorii de negi ar fi într-un stadiu precanceros!

Cred că am fost cel dintîi care, în anul 1879, am constatat că niște glande uterine embrionare se găsesc de multe ori în mijlocul fibromioamelor uterine și care prin secrețiunea lor internă produc un iritament formativ asupra țesutului uterin, dau naștere la fibromioame, adenoame, care pot degenera în cancer. La această concepțiune se adaugă astăzi chestiunea *leziunilor precanceroase.*

Într-adevăr, pînă acum știința nu a putut stabili adevăratele stări precanceroase. *După mine, o stare precanceroasă nu trebuie confundată cu predispozițiune pentru cancer. Dintr-o stare precanceroasă se poate dezvolta cancer, fără o intervenție particulară în sensul transformațiunii canceroase, pe cînd, după cum am văzut, o predispozițiune numai în foarte puține cazuri dă* loc la cancer și numai prin intervențiunea unei cauze determinante speciale. Deocamdată sînt dispus să nu admit ca stări precanceroase decît acele la care se potriveşte definiţiunea de mai sus, leziuni care, după experienţa noastră, au tendinţa a se dezvolta de la sine spre cancer. Însă şi aici am găsit în anume cazuri leziuni fine care arătau că aceste stări precanceroase au deja în structura lor fină, germenii cancerului, deşi ele pot rămîne mult timp ascunse. Dar domeniul în care trebuie căutate mai cu seamă leziunile precanceroase, sînt cazurile cu cancer local, unde pe lîngă acest cancer se pregăteşte în alte organe o invaziune canceroasă întinsă.

Este de cea mai mare importanţă să găsim dacă cancerul are deja atare caractere de generalizare.

În prevenirea cancerului tocmai stările precanceroase trebuie deci cunoscute, depistate şi combătute. Iată cîteva exemple:

1. Astfel, o doamnă are un cancer la sîn şi se găseşte şi un mic ganglion limfatic la subţioară. Nu există în ganglion nici o infiltraţiune cu celule canceroase, totuşi am putut constata o înmulţire şi o tumefacţiune a unor anumite celule, care sînt foarte sensibile pentru toxinele carcinomatoase. Pe baza aceasta pot să mă pronunţ cu certitudine, că este o stare precarcinomatoasă, căci toxinele carcinomatoase au pregătit ganglionul pentru invaziunea lor cu celulele carcinomatoase.

2. În alte cazuri s-au dezvoltat mase conopidiforme în intestin sau în uter, fără să arate o atipie, adică celule ce au o creştere cu totul deosebită de creşterea normală, însă arată o cantitate mare de diviziuni indirecte ale celulelor (cariochineze), în parte neobişnuite, iar papilele sînt ramificate şi anastomotice, ceea ce nu se potriveşte cu creşterea papilelor normale; şi în acest caz pot diagnostica o stare precanceroasă.

3. Sau avem a face cu un adenom (tumoare glandulară), care nu arată caracterele descrise pînă acuma ca semnele unei transformaţiuni canceroase, ci arată caracterele unei secreţiuni interne cu o secreţie particular de toxică, care alterează ţesuturile, pregătindu-le pentru invaziunea distructivă a celulelor glandulare.

4. De asemenea am constatat *adenoame* cu caracterul că celulele glandulare revarsă secreţiunea lor, nu în interiorul glandei, ci în jurul glandei; de aici rezultă o distrugere a acestui ţesut, pregătind invaziunea celulelor adenomatoase, care devin astfel canceroase.

5. Sau se formează în glandă două feluri de secreţiuni, una normală şi alta atipică, adică ambii poli ai celulei secretează; un pol secretează în interiorul glandei, celălalt în afară, spre membrana

proprie. Substanța aceasta este toxică, pe cînd cea internă deformează glanda și felul ei de a funcționa. Într-adevăr, aceste glande adenomatoase nu au canal de excrețiune și secrețiunile stagnează, însă pot fi resorbite, formînd secrețiuni interne, fiind știut că secrețiunea glandulară poate să devie toxică dacă se revarsă direct în țesuturi. Astfel, veninul mai multor animale veninoase nu este otrăvitor pentru animalul veninos dacă există numai în glanda care prepară veninul; devine însă veninos, dacă, din glandă intră în țesuturile aceluiași animal. Această secrețiune vicioasă poate de asemenea să pregătească invaziunea elementelor epiteliale și constituie o stare precanceroasă; va să zică am reușit să fac diagnosticul nu numai la începutul cancerului, ci și al adevăratelor stări precanceroase.

6. Într-un caz, în care în urma badijonării repetate cu gudron, a căzut părul din regiunea badijonată, s-a dezvoltat apoi o cheratoză cu mici ridicături; în intervalul precanceros am găsit în epiderm o selecționare a celulelor malpighiene cu cariochineze, pornind pe alocurea de la foliculii piloși, o invaziune de celule din papile și o cheratinizare mai activă și particulară care ne permitea să prezicem dezvoltarea cancerului.

Pînă la lămurirea altor chestiuni fundamentale, nu m-am oprit aici, ci cu puține mijloace și cu un material bogat ce confrații chirurgi mi-au pus la dispoziție, am căutat, bazat pe metode speciale și pe lunga mea experiență, să răspund și la alte chestiuni care ar putea lumina calea obscură, care conduce la cunoașterea și vindecarea cancerului.

În timpul din urmă, tocmai aceste chestiuni cu care m-am ocupat în anii din urmă, au căpătat confirmarea marii lor importanțe.

Cum putem să distingem cancerul de tumori benigne? Pînă acuma s-au operat tumorile fără ca de multe ori să știm dacă avem a face cu cancer sau cu alte tumori care nu trebuie operate. Sau din contra, operatorul a ezitat să opereze în mod radical o tumoare care trebuia astfel tratată, nefiind sigur dacă are a face cu un cancer.

Într-adevăr, din practica mea de laborator, pot afirma că în numeroase cazuri am putut împiedica prin constatările mele operațiunea unei tumori, care după cercetările clinice părea a fi un cancer, dar care prin examenul unor părticele extirpate din tumoare — care constituie o mică biopsie fără nici un inconvenient pentru pacient — s-a dovedit că nu era cancer și nu trebuie extirpată, ci tratată prin metodele moderne terapeutice. Iar altă dată, o atare mică porțiune extirpată spre a fi examinată la microscop și cu alte metode de labo-

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

rator, cu toate că nu avea aparenţa unei tumori maligne, s-a dovedit ca fiind cancer şi că trebuie extirpată de urgenţă, în mod radical şi tratată cu metode speciale.

Astăzi a devenit deci obligator pentru chirurg, ca înainte de a opera orice tumoare suspectă, să facă acest examen.

Dar nu numai pentru orientarea chirurgului trebuie această cercetare, ci mai cu seamă pentru rezolvarea chestiunii fundamentale, care este aceea, cum putem recunoaşte cît mai repede, dacă la cineva se dezvoltă un cancer.

Într-adevăr, toată chestiunea combaterii cancerului se rezumă astăzi la problema recunoaşterii şi eliminării sau vindecării cancerului, cu totul la începutul dezvoltării sale. Atunci orice cancer se poate vindeca, pe cînd dacă şi cliniceşte s-a recunoscut deja cancerul, de multe ori este deja prea tîrziu ca să salvăm bolnavul.

Un alt avantaj nu mai puţin important în starea de astăzi a cancerologiei este că prin acest examen de laborator putem cunoaşte cu ce fel de cancer avem a face şi cum trebuie tratat acest cancer, dacă trebuie operat sau tratat cu radium sau cu Röntgen, sau cu ambele metode, sau cu toate aceste trei procedee, în ce întindere şi în ce profunzime trebuie operat sau expus razelor specifice.

Astfel cancerologii cei mai moderni şi cei mai însemnaţi, în anul 1923 se pronunţă în modul următor: prof. Roussy (Paris), în cartea sa *Le problème du cancer* zice: „Le prélèvement d'un fragment de tumeur pour examen microscopique (biopsie) fournit des renseignements de premier ordre dans la discussion du problème du cancer".

Iar distinsul prof. Masson din Strassbourg scrie: „Le prélèvement d'un fragment de tissu pathologique permet de diagnostiquer avec une certitude absolue le cancer et dès lors, guide la thérapeutique avec plus de suite qu'aucune autre méthode d'investigation médicale". Dar acest celebru specialist adaugă: „Mais pour avoir toute sa valeur, une biopsie doit être examinée par un histologiste compétent", şi în altă parte: „Les histopathologistes réellement compétents sont très rares, car il n'est pas de spécialité médicale qui demande autant d'assiduité, autant de connaissances théoretiques et pratiques". Din contră, adresîndu-ne la o persoană fără o experienţă de zeci de ani în această specialitate, sîntem expuşi la cele mai grave erori, periclitînd viaţa bolnavului. În timpul din urmă s-au cules statistici din diferite ţări asupra succeselor obţinute în tratamentul cancerului şi s-a constatat că, pe cînd în diferitele ţări din Europa rezultatele globale ale operaţiunii, ale tratamentului cu raze simple sau combinate, sînt puțin încurajatoare și nu se obțin vindecări perfecte decît în mai puțin decît jumătatea cazurilor, în America de Nord rezultatele sînt admirabile; însă acolo chirurgul este condus în procedurile sale de către histopatologist, căci acolo, în fiecare caz, înainte de tratament se face o biopsie care este examinată de histopatologistul cel mai competent al regiunii, de unul din marii profesori specialiști în anatomie patologică, care spune cu ce avem a face și cum trebuie procedat, și medicii urmează în mod conștiincios indicațiunile savantului, care are toată răspunderea și toată direcțiunea în fiecare caz special. Astfel, tumorile sînt descoperite la început și tratate astfel încît aproape că nu există insuccese în cazurile recunoscute la început.

Însă față de extrema importanță a diagnosticului printr-un specialist competent, trebuie să ne întrebăm dacă știința cancerologică a progresat destul pentru a da histologistului toată baza științifică necesară pentru a putea satisface clinicianul, bolnavul și lupta anticanceroasă.

Pînă în timpul din urmă a trebuit să răspundem că nu, adică anatomia patologică s-a mulțumit de a da o serie de caractere, care desigur sînt de multe ori suficiente pentru a ne orienta asupra felului cancerului, dar a lăsat încă deschise chestiuni de o importanță capitală, pe care numai constatările mele de față au căutat să le lămurească și anume: precizarea și descoperirea adevăratelor stări precanceroase și preîntîmpinarea lor, precum și găsirea în toate cazurile îndoielnice a limitei precise între cancer și alte neoplazii de o gravitate mai mică și pentru care trebuie luate măsuri terapeutice mai puțin radicale.

A. Printre constatările mele histologice, care nu au fost apreciate la justa lor valoare este *însemnătatea diviziunilor indirecte a celulelor* asupra cărora au insistat autorii mai mult numai în timpul din urmă, pe cînd eu am descris de mult formele principale ale cariochinezelor canceroase și importanța lor diagnostică.

După cercetările mele recente disting: 1) cariochineze hipertrofice, tipice și atipice; 2) cariochineze abortive; 3) cariochineze degenerative; 4) cariochineze hipocromatice; 5) cariochineze hipercromatice picnotice; 6) cariochineze confluente, hipogenetice; 7) cariochineze multipolare gigantocelulare; 8) cariochineze pe lîngă diviziuni directe în celule gigante; 9) microcariochineze; 10) mugurirea celulelor carcinomatoase pentru a invada țesuturile vecine cancerului, cu cariochineze gigante în interiorul mugurilor.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mugurirea cu formarea celulelor gigante şi cariochineză este caracteristică pentru invaziunea centrifugală a cancerului şi constituie deci un semn de deosebită malignitate.

Cariochinezele hipertrofice se găsesc mai mult în celulele epiteliale, ele sînt de obicei atipice şi înseamnă o proliferaţiune vie a cancerului.

Caracteristic pentru cancer nu sînt atît mitozele atipice care sînt destul de rare în cancer, ci numărul mare al cariochinezelor, precum şi diferitele mărimi şi forme ale lor.

O deosebită importanţă în diagnosticul cancerului îl au cariochinezele hipertrofice atipice degenerative, care de obicei se găsesc împreună cu celule gigante epiteliale, în cancere spinocelulare cu degenerare şi proliferabilitate însemnată. Ele arată o înmugurire celulară împiedicată de părţi degenerate, necrotice sau cheratinizate, care face că aceste cariochineze nu se pot dezvolta în sensul unei înmulţiri celulare, ci mai cu seamă sub forma celulelor gigante, destinate a degenera. Însă această degenerare produce o iritaţie specifică asupra ţesuturilor care produc cariochineze obişnuite, urmate de proliferarea progresivă a cancerului.

Cariochinezele hipercromatice confluente par a constitui o varietate a cariochinezelor degenerative. Ele sînt frecvente în cancere cu părţi degenerate şi se pot găsi chiar în părţile cheratinizate, ceea ce arată că părţile cheratinizate au încă o însemnată vitalitate şi proliferabilitate.

Cariochinezele hipogenetice sînt destul de frecvente în cancer, fiind fără îndoială forme abortive, cu toate că am putut constata şi diviziunea lor indirectă, producîndu-se cu puţine fire cromatice mici intr-o întindere mare, la periferia unui cerc care corespunde mărimii nucleului celular. Prezenţa într-o tumoare suspectă a acestor forme, împreună cu cariochineze hipercromatice cu microcariochineze şi cu multe cariochineze normale, pledează neapărat pentru cancer, şi anume, pentru un cancer foarte malign.

De asemenea sînt frecvente, deşi nu indispensabile în atare cancere, şi cariochinezele hipertrofice gigante şi atipice, producînd celule gigante cu mulţi nuclei care se găsesc mai cu seamă în forme degenerate. Dacă însă pe lîngă acestea se găsesc şi multe forme normale, tumoarea va fi de o malignitate însemnată.

Mugurirea canceroasă. În teză generală nu i s-a dat muguririi în cancer atenţiunea cuvenită. Aceasta se observă atît în parenchimul epitelial, cit și în stroma care invadînd parenchimul canceros, intră de asemenea în cariochineză.

Secrețiunile în forme canceroase. În tot studiul amănunțit din timpul din urmă, am putut urmări efectul dezastruos al secrețiunilor și degenerărilor canceroase asupra cărora am zis deja cîteva cuvinte.

Microciții și microcariochineze canceroase. Un fenomen frecvent în cancer este aparițiunea de corpusculi foarte mici, hipercromatici, rotunzi sau muriformi de 2—3 μ diametru, colorîndu-se intens cu coloranți nucleari și fiind înconjurați sau prevăzuți într-o parte, cu puțină substanță protoplasmatică. Acești corpusculi i-am privit mai înainte ca fragmente nucleare de diferite proveniențe, pînă cînd nu am descoperit că acești „microciți" prezintă și cariochineze foarte mici cu filamente cromatice puține, 3—4 de obicei, formînd stele și diastere caracteristice. Pînă acuma nu am văzut aceste formațiuni decît în epiteliul canceros, arătînd și cariochineze obișnuite, astfel încît și ele pot servi pentru diagnosticul tumorii. Despre însemnătatea lor în etiologia boalei nu mă pot încă pronunța.

Și *corpusculii încapsulați* care au fost văzuți de mult de autori ce le atribuie un rol oarecare în cancer — mai cu seamă celor care seamănă cu ochii păsărilor — dar care însă în timpul din urmă și-au pierdut însemnătatea fiind priviți ca părți degenerate ale celulelor canceroase, ar putea căpăta prin noile mele cercetări, iarăși o importanță mai mare.

Cum se vede pe planșele mele, am descoperit în acești corpusculi forme caracteristice de cariochineze, ceea ce dovedește că ele nu sînt mase moarte, ci că se pot înmulți în cancer și pot deci contribui la formarea sa. Acești corpusculi seamănă cu cei descoperiți de mine în vaccină și variolă și stau poate în legătură cu corpusculii mici (microciții) descriși mai sus.

Pînă acuma, autorii deși presupun *stări precanceroase,* nu s-au ocupat să găsească o bază științifică pentru această presupunere. În anii din urmă fiind sezisat de foarte multe ori de a mă pronunța asupra tumorilor suspecte cliniceşte, am aprofundat această chestiune și am ajuns la rezultatele următoare:

1. Stările precanceroase sînt produse de iritamente care pot proveni de la un cancer ascuns preexistent. În acest caz otrava canceroasă devenind o secrețiune internă a cancerului ascuns, răspîndindu-se în organism se oprește în anume organe, pregătește invaziunea lui printr-o iritațiune specifică, producînd o înmulțire urmată de degenerarea celulelor. Aceasta are un caracter special, atrăgînd

celulele canceroase prin care de multe ori se poate recunoaşte dacă acolo se va dezvolta un cancer.

2. Acelaşi lucru se întîmplă dacă undeva, în urma unei iritaţiuni vechi, ulcer, arsuri, cicatrice vechi, calculi biliari etc., sau unei dispoziţiuni congenitale, embrionare — negi, germeni rătăciţi — se produce această luptă între celulele organismului şi celulele care nu au loc în organizaţia normală şi sînt împiedicate în dezvoltare, ceea ce conduce la selecţionarea unei rase de celule răzvrătite care devenind independente, se îndreaptă în lupta lor pentru existenţă în contra organismului din care au luat naştere, şi caută să-l distrugă. (Vezi comunicările mele anterioare despre cancer la academie).

Mijloacele lor de luptă sînt înainte de toate secreţiunile lor interne, prin care produc o iritaţiune a ţesuturilor vecine cu cariochineze cu proliferabilitate excesivă, însă cu o vitalitate scurtă, degenerînd în parte. Această luptă precanceroasă se poate recunoaşte prin mulţimea şi varietatea cariochinezelor, prin atipia sau neregularitatea glandelor care nu mai secretează, ci deformîndu-se, se transformă într-o glandă cu secreţiuni interne vătămătoare ţesuturilor dimprejur şi mai tîrziu a organelor depărtate. Această transformare cîştigată de celulele selecţionate în această luptă pentru existenţă, se poate bine stabili prin cercetare histologică potrivită şi deci, cum am văzut deja, se va putea stabili starea precanceroasă. Mai cu seamă în dezvoltarea vicioasă a glandelor, a papilelor, a epidermei, se poate recunoaşte tendinţa de atipie, care de la vegetaţiuni adenopapilomatoase ale uterului, de la un neg suspect, de la un adenom, o cheratoză senilă, de la o leucoplachie a limbii, de la o ciroză hepatică atipică, de la un rinichi hipogenetic, de la un vechi ulcer al stomacului, de la o colecistită calculoasă etc., conduce la dezvoltarea şi secreţiunea vicioasă a glandelor, la mugurirea centrifugă şi la proliferarea atipică a ţesuturilor care caracterizează cancerul.

În timpul trecerii de la aceste stări predispozante pînă la starea canceroasă se produc încetul cu încetul fenomenele mai sus descrise şi care pot fi stabilite de histopatologistul experimentat. Ele conduc la manifestarea cancerului şi acest interval de timp constituie starea precanceroasă, iar constatarea acestei stări pune pe medic sau pe chirurg în posibilitate de a opri la timp dezvoltarea cancerului.

Sigur că nu există un singur caracter pentru judecarea stării precanceroase, ci trebuie o combinare a unor semne clinice şi microscopice însoţite de semne histopatologice (începutul atipiilor, cariochinezelor, secreţiunilor interne, proliferaţiuni ale diferitelor ţesuturi, a endoteliilor, selecționarea epiteliului, etc.), care trebuie apreciate în fiecare caz aparte de un histopatologist foarte experimentat.

Rezumînd starea actuală a combaterii cancerului, pot să afirm că lucrările experimentale din timpul din urmă, cu toate rezultatele pozitive, nu au condus la progrese însemnate în combaterea cancerului la om. Specialiștii avînd deci în vedere chestiunea practică a prevenirii și vindecării cancerului, s-au adresat razelor și emanațiunilor radiumului și razelor Röntgen, a căror activitate s-a perfecționat treptat, accentuîndu-se necesitatea de a dispune de o cantitate suficientă de radiu și de a asigura acțiunea razelor în profunzime. Astăzi dispunem de radiologi-chirurgi distinși care posedă cantitatea necesară de radium și toate cunoștințele necesare pentru tratamentul individual al bolnavilor (citez numai pe d-nii prof. Gerota și dr. G. Severeanu). Statul va trebui să se îngrijească ca și publicul lipsit de mijloace să poată beneficia de acest tratament, cumpărînd o cantitate suficientă de radium.

Însă nici radioterapia nu are efectul dorit, dacă nu se aplică la începutul dezvoltării cancerului în mod foarte îngrijit.

Trebuie deci dispozițiuni speciale, spitale cu laboratoare pentru studiul și tratamentul cancerului, precum și crearea unei instituțiuni pentru studiul cancerului, pentru descoperirea cancerului la începutul dezvoltării sale, pentru răspîndirea instrucțiunilor populare pentru a arăta marelui public primele simptome ale teribilei boale și pentru urmărirea canceroșilor operați sau tratați, pentru a împiedica recidivele și pentru a putea judeca eficacitatea tratamentului. Ceea ce însă trebuie făcut înainte de toate și ce a adus rezultate admirabile, este examenul sistematic al părticelelor extrase din tumoare înainte de operațiune sau de tratament.

Prin acest examen de laborator făcut de un histopatolog competent, foarte experimentat, cu renume bine stabilit, se găsește astăzi imediat dacă se pregătește un cancer sau o recidivă a boalei, cu ce fel de cancer avem a face, cum trebuie tratat bolnavul, dacă trebuie operat sau tratat cu raze, cu cel fel de raze, în ce întindere, cît timp, sau dacă trebuie un tratament combinat. Deci histopatologistul va avea direcțiunea științifică și răspunderea în tratamentul cancerului...

Prin aceste procedee, cei mai mulți canceroși din Statele Unite au fost descoperiți la timp și fiind tot mereu controlați și dirijați de anatomopatologist, aproape toate aceste cazuri descoperite la timp, s-au vindecat. Neapărat dacă cancerosul se va adresa la persoane necompetente, acelea vor face mai mult rău decît bine, vor diagnostica cancer unde nu este şi vor afirma că nu este cancer, acolo unde numai o intervenţie repede şi radicală ar putea salva bolnavul.

Dacă am venit cu această comunicare destinată nu numai publicului mare, dar şi colegilor mei, am făcut aceasta şi pentru a face cunoscut perfecţionările pe care le-am adus în institutul nostru în timpul din urmă în diagnosticul histologic al cancerului şi care vor permite o descoperire şi mai repede şi mai sigură a cancerului, o conducere pe o bază ştiinţifică mai sigură a tratamentului şi o evitare mai sigură a recidivelor. Toate acestea vor conduce neapărat la diminuarea considerabilă a pericolului cancerului, cancerul devenind una din boalele cele mai teribile şi cu puţine şanse de scăpare ce este astăzi, o boală curabilă în toate cazurile descoperite la timp.

Însă pentru aceasta chiar statistica americană va trebui să mai profite şi de perfecţionarea de diagnostic precoce al boalei, obţinută de ştiinţa romînă.

Principalul este descoperirea cazurilor cu totul la început, urmărirea bolnavilor în timp de ani de zile şi examenul histologic perfecţionat al tuturor cazurilor pentru a avea o direcţiune ştiinţifică în tot timpul tratamentului, mai cu seamă însă crearea unei instituţiuni cu spital şi laborator mare pentru canceroşi, pentru depistarea şi urmărirea cazurilor şi care să dispună de cantitatea necesară de radium şi cu un anatomo-histopatolog de mîna întiia lucrînd în această specialitate de zeci de ani, nu însă cu un specialist creat de azi pe mîine din consideraţiuni cu totul altele decît acelea ale ştiinţei, precum se procedează de multe ori la noi şi care în loc de a-i salva, va nenoroci şi mai mult pe sărmanii canceroşi.

Atare instituţiuni există deja astăzi în toate ţările civilizate şi nu se poate admite ca Romînia de astăzi să nu profite de descoperirile noastre pentru a crea, nu o imitaţie a institutelor străine, ci o instituţiune şi mai perfectă, bazată şi pe constatările ştiinţifice noi făcute în ţara noastră.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ASUPRA MICROBILOR FILTRABILI (INVIZIBILI)

Prof. dr. Victor Babeş ţine să insiste în această şedinţă asupra microbilor filtrabili, invizibili, care în ultimul timp au căpătat o importanţă deosebită.

Se pare că aceşti microbi au şi stadii vizibile. Probabil că există forme invizibile acolo unde formele vizibile nu s-au găsit încă. În acest mod şi asociaţiile microbiene vor căpăta o altă înfăţişare.

În febra galbenă, prof. V. Babeş a găsit mai de mult un streptococ particular.

S-a cultivat în urmă, de către un cercetător japonez, şi s-a preparat chiar un ser împotriva febrei galbene. Culturile arată uneori streptococi, alteori spirocheţi particulari şi în sfîrşit, forme filtrabile. Microfotografiile arată trecerile de la streptococi la spirocheţi.

D-sa crede că este o simbioză a unor forme particulare de streptococi, cu spirocheţi.

Streptococul descris de prof. V. Babeş în febra galbenă, are două caractere particulare; formează lanţuri cu coci de mărime diferită, sînt altele care au la extremităţi coci subţiri şi întreg lanţul devine fuziform, pînă ce, la sfîrşit, devin invizibili şi mai mult le bănuim existenţa.

De altfel nu există un alt microb care să aibă atîtea varietăţi ca streptococul şi care totuşi se întîlneşte aşa de frecvent. Uneori, spirocheţii din febra galbenă produc ramificaţii, încît după prof. V. Babeş nu ar fi spirocheţi, ci streptococi.

Microbiologia aduce în prezent fapte noi pe care trebuie să contăm, căci ele vor schimba faţa bacteriologiei, mai ales legătura între bacterii şi ciupercile superioare. Se vor schimba de altfel şi noţiunile privitoare la infecţie şi imunitate.

BCU CLUJ CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

NOTE

1. DIAGNOSTICUL RAPID AL TURBĂRII CÎINELUI
(p. 3)

Articol apărut în „Romînia medicală", 1900, p. 73—78, al cărui text se publică în volumul de faţă.

Asupra metodei sale de diagnostic rapid al turbării, Victor Babeş a mai făcut o comunicare Academiei de medicină din Paris, în şedinţa din 10 aprilie 1900, al cărei cuprins a fost publicat în „Bulletin de l'Académie de médecine" din Paris, tot în 1900, sub titlul: *Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage du chien.* În acelaşi an, sub acelaşi titlu, a mai apărut la Paris un articol în nr. 33 al revistei „La presse médicale", iar la Bucureşti, un altul sub titlul: *Nodulii rabici şi diagnosticul rapid al turbării*, în „Romînia medicală", 1900, p. 373—379, cu 4 figuri în text.

2. ANATOMIA PATOLOGICĂ A NEVROGLIEI
(p. 10)

Lucrarea a fost comunicată mai întîi de Victor Babeş la al XIII-lea Congres de medicină (Paris, 1900) şi publicată în „Comptes rendus du XIII-ème Congrès de médecine", p. 17—65, sub titlul: *Rôle de la névroglie dans l'évolution des inflammations et des tumeurs.*

Textul ce se publică în volumul de faţă este numai rezumatul acelei comunicări, reprodus după un articol apărut în „Romînia medicală", 1900, p. 313—318, sub titlul: *Anatomia patologică a neurogliei.*

3. CURS DE BACTERIOLOGIE (PREFAŢĂ ŞI INTRODUCERE)
(p. 16)

Lucrarea a apărut în volumul cu lecţiile de bacteriologie predate studenţilor de către Victor Babeş, ce au fost culese şi redactate în 1900 de asistenţii săi V. Oprescu şi St. G. Nicolau. Prefaţa şi introducerea la acel volum, scrise personal de Victor Babeş, sînt reproduse în volumul de faţă.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

4. DESPRE COMBATEREA RĂPCIUGII CAILOR
(p. 25)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 16 februarie 1901 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1901, vol. XXIII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 579–642, text ce se reproduce în volumul de faţă.

În 1902, lucrarea a mai fost publicată în „Zeitschrift für Hygiene" vol. 39, p. 217–282, sub titlul: *Die Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes*, iar în 1903, într-o broşură în limba franceză de 103 pagini (tip Munca, Bucureşti) intitulată: *Moyens propres à combattre la morve des chevaux*.

5. DESPRE EPIDEMIILE ASOCIATE
(p. 91)

Lucrare făcută în colaborare cu G. Robin şi prezentată într-o comunicare în faţa Academiei Romîne, în şedinţa din 5 octombrie 1901. Textul comunicării a fost publicat în „Analele Academiei Romîne", 1902, vol. XXIV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 141–150 şi este reprodus în volumul de faţă.

Lucrarea a mai apărut sub formă de articol în numărul din 9 octombrie 1901 al revistei „Semaine médicale" din Paris, sub titlul: *Les épidémies associées*.

6. DIFTERIA ŞI SEROTERAPIA
(p. 101)

Conferinţă ţinută la Institutul de patologie şi bacteriologie din Bucureşti, în ziua de 6 martie 1902.

Textul ei, publicat în „Buletinul medical", 1902, nr. 11, 12 şi 13, este reprodus în volumul de faţă.

7. OBSERVAŢIUNI ASUPRA PUTERII APĂRĂTOARE ŞI CURATIVE A SÎNGELUI
(p. 107)

Lucrarea a făcut obiectul a două comunicări ţinute la Academia Romînă, în şedinţele din 2 aprilie şi 4 octombrie 1902.

Textul lor, publicat în „Analele Academiei Romîne", 1903, vol. XXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 133–151, se află reprodus în volumul de faţă.

Aceste comunicări completează vederile lui Victor Babeş, expuse în lucrarea sa iniţială intitulată: *Despre transmiterea proprietăţilor imunizante prin sîngele animalelor imunizate* (Victor Babeş, *Opere alese*, vol. I).

8. VARIETĂŢILE ŞI SPECIILE MICROBILOR ŞI RAPORTUL LOR CU ORGANISMELE SUPERIOARE
(p. 119)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 2 mai 1903 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1904, vol. XXVI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 81–88, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a mai apărut sub acelaşi titlu într-un articol în „Romînia medicală", 1903, p. 121–126.

Anterior, aceeaşi problemă făcuse obiectul lecţiei de deschidere a cursului de bacteriologie, ţinut de Victor Babeş, în anul 1895 şi al cărui cuprins a apărut în „Romînia medicală", 1895, p. 321—324, sub titlul: *Locul bacteriilor în seria organismelor.* Lucrarea a mai fost publicată şi în limba franceză în „Bibliothèque de l'Alliance universelle", 1895, t. 2, fasc. 1, p. 60—66, sub titlul: *Sur la place des bactéries dans la série des organismes.*

9. IMPORTANŢA BACTERIOLOGIEI ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

(p. 127)

Comunicare ţinută la Academia Romînă în şedinţa din 14 februarie 1903 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1904, vol. XXVI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 69—80, text ce se publică în volumul de faţă.

Materialul din această comunicare a mai fost folosit de Victor Babeş într-un articol apărut în „Romînia medicală", 1903 (p. 3—6, 29—32 şi 60—62) şi în „Annales de l'Institut de bactériologie de Bucarest", 1915, vol. 7, p. 397—405, sub titlul: *Importance de la bactériologie en anatomie pathologique.*

10. OBSERVAŢII ASUPRA DESCOPERIRII PARAZITULUI HEMOGLOBINURIEI BOILOR (FEBRA DIN TEXAS, TRISTEZA ETC.) ŞI AL „CÎRCEAGULUI" OILOR

(p. 138)

Lucrarea a apărut sub titlul: *Bemerkungen über die Entdeckung des Parasiten der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes (Texasfieber, Tristezza etc.) und des „Cîrceag des Schafes"* în revistele „Archive für Schiffs und Tropenhygiene", 1903, p. 29 şi „Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten", 1903, nr. 6.

Textul din volumul de faţă reprezintă traducerea din limba germană, după articolul apărut în cea din urmă dintre revistele citate mai sus.

Este ultima dată că Victor Babeş s-a mai ocupat de chestiunea priorităţii descoperirii „Babesiilor".

11. ANOMALIILE CONGENITALE...

(p. 150)

Lucrarea: *Anomaliile congenitale, predispoziţiuna şi caracterul de specie* a făcut obiectul unei comunicări la Academia Romînă, ţinută de Victor Babeş în şedinţa din 7 noiembrie 1903 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1904, vol. XXVI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 99—116.

Textul din volumul de faţă cuprinde numai începutul acestei comunicări.

Rolul anomaliilor congenitale în patogeneză l-a preocupat pe Victor Babeş încă de la începutul activităţii sale, şi în cursul anilor, a făcut obiectul numeroaselor sale lucrări cazuistice şi speciale, în limba romînă, franceză şi germană.

Comunicarea din 7 noiembrie 1903 făcută Academiei Romîne, cuprinde concluziile sale asupra acestei probleme. Materialul acestei comunicări a mai fost utilizat în ţară, atît în „Romînia medicală", 1903, p. 66—67, cît şi într-un volum omagial dedicat lui C. Dumitrescu-Iaşi (Bucureşti, 1904, p. 53—57). În străinătate, materialul a fost utilizat într-o comunicare la Academia de ştiinţe din Paris (şedinţa din 18 ianuarie 1904) sub titlul: *Sur certaines anomalies congenitales de la tête, déterminant une transformation symétrique des quatre extrémités (acromélagénèse)*, iar în Germania într-o comunicare ţinută la sesiunea a 8-a a Socie-

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tăţii germane de patologie (la Breslau, 1904) sub titlul: *Die Beziehung von Entwicklungs Anomalien im Gesicht, zu überzähligen Fingern und Zehen*, precum şi într-un articol apărut în „Berliner klinische Wochenschrift", 1904, nr. 18, sub titlul: *Über Gesichtsanomalien, welche eine Umwandlung der Extremitäten (Akromelagenese) zur Folge haben.*

Ulterior, aceeaşi temă a fost aprofundată de Victor Babeş la primul Congres internaţional de patologie comparată, ţinut la Paris (17—23 octombrie 1912), într-o comunicare intitulată: *Les rapports qui existent entre certaines anomalies congénitales de la face et la transformation symétrique des extrémités*, precum şi în faţa Academiei Romîne, în şedinţa din 23 noiembrie 1912, într-o comunicare intitulată: Despre *raporturile care există între anumite anomalii congenitale ale feţei şi între transformarea simetrică a extremităţilor*, publicată în „Analele Academiei Romîne", 1913, vol. XXXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 133—138.

În sfîrşit, Victor Babeş a reluat aceeaşi problemă în faţa Academiei Romîne în şedinţa din 29 martie 1918, în comunicarea intitulată: *Anomaliile congenitale ca dispoziţiuni pentru boale.*

12. DESPRE PĂTRUNDEREA UNOR MICROBI PRIN SUPRAFAŢA CORPULUI
(p. 154)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 11 iunie 1904 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1905, vol. XXVII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 157—166, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Cuprinsul comunicării a apărut şi în „Romînia medicală", 1905, p. 229—235 şi 253—255.

La Congresul internaţional de medicină de la Berlin, din anul 1905, aceeaşi problemă a făcut obiectul unui referat, al cărui cuprins a fost publicat în darea de seamă a acelui congres, lucrările secţiei de igienă, bacteriologie şi igienă tropicală, p. 554—558, sub titlul: *Über das Eindringen der Tuberkelbacillen durch die Haut.*

Materialul acestor lucrări a mai fost utilizat de Victor Babeş pentru un articol la Paris, în limba franceză, în nr. 48 al revistei „La presse médicale" din 15 iunie 1907, sub titlul: *Pénétration du bacille tuberculeux par la peau intacte.*

13. HIPOGENEZA RENALĂ
(p. 163)

Lucrarea redă o scurtă prezentare a unui caz interesant, în faţa societăţii anatomice, la şedinţa din 20 noiembrie 1904, aşa după cum a apărut în „Romînia medicală", 1905, p. 329—331, text ce se află reprodus în volumul de faţă.

Din cazuistica necropsiilor efectuate, Victor Babeş a tras concluzii generale în privinţa patogenezei nefritelor legată de hipogeneza renală, într-un studiu publicat în „Annales de l'Institut de bactériologie de Bucarest", 1915, p. 297—317, intitulat: *Contribution à l'étude de l'histologie des néphrites hypogénétiques* (în colaborare cu Th. Mironescu).

14. SPIROCHETE ÎN SIFILIS CONGENITAL
(p. 166)

Comunicare făcută în colaborare cu I. Panea Societăţii anatomice, în şedinţa din 28 mai 1905 şi publicată în „Romînia medicală", 1905, p. 250—252, text ce se reproduce în volumul de faţă.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Aceeaşi problemă a mai fost tratată de Victor Babeş în două articole publicate tot în colaborare cu I. Panea în „Berliner klinische Wochenschrift", 1905, nr. 28 şi 48, sub titlurile: *Über pathologische Veränderungen und Spirochaete pallida bei congenitäler Syphilis* şi *Über die Spirochaeta pallida bei congenitäler Syphilis.*

Spirocheta palidă în sifilisul congenital a continuat să-l preocupe pe Victor Babeş şi a mai făcut obiectul unor studii ulterioare publicate în 1906 şi 1907.

15. OBSERVAŢIUNI DESPRE MALARIE ÎN ROMÎNIA ŞI COMBATEREA EI
(p. 169)

Comunicare ţinută la Academia Romînă în şedinţa din 10 decembrie 1904 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1905, vol. XXVII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 167—174, text ce se află reprodus în volumul de faţă.

O recenzie a comunicării, purtînd acelaşi titlu, a mai fost publicată în „Romînia medicală", 1905, p. 3—9.

În faţa greutăţilor pe care le ridica combaterea malariei în acea perioadă, Babeş recomandă chininizarea ca metodă adecvată împrejurărilor de atunci.

16. CORPUSCULII LUI NEGRI ŞI PARAZITUL TURBĂRII
(p. 177)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 30 iunie 1906 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1906, vol. XXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 17—25, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a apărut în limba franceză în revista „La presse médicale" din Paris, nr. 84 din 20 octombrie 1906, sub titlul: *Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage.*

Victor Babeş a descris şi figurat încă din 1893 în tratatul *Handbuch der gesamten Therapie* incluziile rabice, ce sînt denumite în prezent „corpii lui Babeş-Negri".

17. CÎTEVA REZULTATE OBŢINUTE PRIN METODA ROMÎNĂ ÎN TRATAMENTUL TURBĂRII
(p. 186)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 17 mai 1906. Textul ei a fost publicat în „Analele Academiei Romîne", 1906, vol. XXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 1—16 şi este reprodus în volumul de faţă.

Sub acelaşi titlu a mai apărut în revista „Viaţa ştiinţifică" din Bucureşti (1906, p. 74) un rezumat al acestei comunicări.

Materialul comunicării a făcut obiectul unui articol în limba franceză publicat de Victor Babeş în revista „La semaine médicale" din Paris, 1906, sub titlul: *Les résultats récents obtenus par la méthode roumaine dans le traitement de la rage.*

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

18. ASUPRA MICROBILOR PATOGENI AI SERIEI INTERMEDIARE ÎNTRE BACILUL LUI EBERTH ŞI *COLI COMMUNIS*

(p. 201)

Lucrarea a fost comunicată Academiei Romîne în şedinţa din 3 februarie 1906 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1906, vol. XXVIII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 365—384, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a mai apărut în două articole purtînd acelaşi titlu, primul în „Romînia medicală", 1906, p. 185—192, iar al doilea, în formă rezumativă, în „Viaţa ştiinţifică", 1906, nr. 2, p. 49.

19. O EPIDEMIE CU CARACTERELE TIFUSULUI EXANTEMATIC LA MĂRĂŞEŞTI

(p. 220)

Articol publicat de Victor Babeş în colaborare cu Vl. Buşilă în „Romînia medicală", 1907, p. 475—484 şi care se reproduce în volumul de faţă.

20. OBSERVAŢIUNI ASUPRA CAPSULELOR SUPRARENALE

(p. 226)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 11 ianuarie 1908 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, vol. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 259—287, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Această comunicare reprezintă studiul cel mai amplu pe care Victor Babeş l-a publicat cu privire la patologia capsulelor suprarenale.

Problema a mai fost reluată de el în limba franceză în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1908, p. 235, sub titlul: *Lésions inflammatoires et microbiennes des capsules surrénales.*

21. CERCETĂRI ASUPRA GENEZEI UNOR BOALE DE RINICHI

(p. 254)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 2 noiembrie 1907 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, vol. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 245—257, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al acestei comunicări a mai apărut în „Romînia medicală", 1907, p. 469—472.

22. SUBSTANŢELE COLORABILE CU GRAM-WEIGERT (GRAMOFILE) ÎN RINICHII BOLNAVI

(p. 267)

Articol publicat în „Romînia medicală", 1908, p. 443—446 şi care se reproduce în volumul de faţă.

Materialul din acest articol a mai fost publicat şi în limba franceză în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1909, p. 321, sub titlul: *Les substances colorables par le*

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Gram-Weigert dans le rein malade, precum şi în limba germană, în „Virchow's Archiv" 1909, vol. 197, p. 536—548, sub titlul : *Über die durch Weigertsche Fibrinfärbungsmethode Blau färbbaren Anteile der kranken Niere.*

23. SLĂBICIUNEA INIMII
(p. 271)

Lucrare comunicată Academiei Romîne în şedinţa din 27 martie 1907 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, vol. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 1—16, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al acestei comunicări a apărut sub acelaşi titlu în 1907 tot în „Analele Academiei Romîne", vol. XXIX, seria II, Desbateri, p. 146—147.

24. FAPTE NOI ASUPRA ORIGINII ŞI COMBATERII FEBREI TIFOIDE
(p. 287)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 1 iunie 1907 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, vol. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 149—163, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al aceleiaşi comunicări a apărut şi în „Analele Academiei Romîne", 1907, vol. XXX, seria II, Desbateri, p. 9—15.

25. RETROPERITONITA
(p. 301)

Lucrare comunicată Reuniunii de biologie din Bucureşti, în şedinţa din 3 iunie 1909 şi publicată în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1909, p. 1103, sub titlul : *La rétropéritonite.* Textul acesta, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

26. PROBLEMELE TURBĂRII
(p. 304)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 12 decembrie 1908 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1909, vol. XXXI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 219—232, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al aceleiaşi comunicări a mai apărut în „Analele Academiei Romîne" 1908, vol. XXXI, seria II, Desbateri, p. 37—41.

27. DESPRE ACŢIUNEA SUBSTANŢEI NERVOASE NORMALE ÎN TURBARE
(p. 318)

Lucrare făcută în colaborare cu D. Simici şi comunicată Reuniunii de biologie din Bucureşti în şedinţa din 6 decembrie 1909. Textul acestei comunicări, publicat în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1909, p. 70, sub titlul : *Sur l'action de la substance nerveuse normale dans la rage*, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

28. A DOUA CONFERINŢĂ INTERNAŢIONALĂ PENTRU STUDIUL ŞI COMBATEREA LEPREI

Ţinută la Bergen (Norvegia), în 16—19 august 1909 şi participarea Romîniei la această conferinţă

(p. 321)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 5 februarie 1910 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1910, vol. XXXII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 229—255, al cărei text se reproduce în volumul de faţă.

29. DESPRE O EPIDEMIE PRODUSĂ DE BACILUL „TIFI MURIUM"

(p. 347)

Lucrarea este făcută în colaborare cu Vl. Buşilă şi comunicată Reuniunii de biologie din Bucureşti, în şedinţa din 17 noembrie 1910. Textul acestei comunicări, publicat în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1910, p. 583, sub titlul: *Sur une épidémie produite par le bacille typhimurium*, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

30. CORPUSCULII METACROMATICI AI BACILILOR ACIDOREZISTENŢI

(p. 350)

Comunicare prezentată Reuniunii de biologie din Bucureşti în şedinţa din 19 februarie 1910 şi publicată în „Comptes rendus de la Société de biologie" din Paris, 1910, p. 315, sub titlul: *Les corpuscules métachromatiques des bacilles acidorésistants*. Textul acesta, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

Lucrarea a mai apărut şi în limba germană, în nr. 11 al revistei „Klinische Wochenschrift" din Berlin, 1914, sub titlul: *Über metachromatische Körperchen in den acidoresistenten Bazillen*.

31. „TRATATUL DESPRE TURBARE"

(p. 354)

Monografie apărută în 1912 la Paris, sub titlul: *Traité de la rage* într-un volum de 677 pagini, cu 5 planşe şi o gravură.

Din acest volum, care cuprinde contribuţia cea mai amplă pe care Victor Babeş a adus-o la cunoaşterea problemelor turbării, s-au tradus în limba romînă numai unele capitole, ce se publică în volumul de faţă.

Lucrarea a fost premiată în 1912 de Academia de ştiinţe din Paris, cu Premiul Bréand.

32. RAPORT ASUPRA TURBĂRII

(p. 461)

Comunicare prezentată, în limba franceză, la primul Congres internaţional de patologie comparată, ţinut la Paris în 1912 şi publicată în „Comptes rendus des travaux du Congrès international de pathologie comparée", 1912, p. 179—189, sub titlul: *Rapport sur la rage*. În volumul de faţă se publică traducerea în limba romînă a acestui text.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

33. DESPRE RAPORTURILE CARE EXISTĂ ÎNTRE TURBARE, JIGODIE, POJAR ŞI PNEUMOENTERITA PORCILOR

(p. 472)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 18 mai 1912 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1912, vol. XXXIV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 699—705 (cu o planşă), text ce se reproduce în volumul de faţă.

Comunicarea a mai fost tradusă în limba franceză şi publicată în „Bulletin de la section scientifique de l'Académie Roumaine", 1913, nr. 3, p. 166—178, sub titlul: *Des rapports qui existent entre la rage, la maladie des jeunes chiens, la rougeole et la pneumoentérite des porcs.*

34. STUDIU ASUPRA SERULUI NOSTRU ANTIDIFTERIC

(p. 479)

I

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 2 martie 1913 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1913, vol. XXXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 139—148, text ce se reproduce în volumul de faţă.

II

Ca urmare la prima parte, această comunicare a fost făcută tot Academiei Romîne, în şedinţa din 14 mai 1913 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1913, vol. XXXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 255—263, text ce se reproduce în volumul de faţă

Un rezumat al întregii lucrări (partea I şi II) a mai fost publicat în limba franceză, în „Bulletin de la section scientifique de l'Académie Roumaine", 1913, nr. 4, p. 107—116, sub titlul: *Etude sur notre sérum antidiphtérique. Priorité de la découverte des séro-vaccins.*

35. STUDII ASUPRA COMBATERII HOLEREI

(p. 495)

Comunicare făcută Academiei Romîne în cursul a două şedinţe, din 1 şi 8 noiembrie 1913 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1914, vol. XXXVI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al comunicării a apărut în limba franceză în „Bulletin de la section scientifique de l'Académie Roumaine", 1914, t. 3, nr. 1, p. 34—47, sub titlul: *Etude sur la lutte contre le choléra.*

Materialul acestei comunicări a mai fost folosit de Victor Babeş la redactarea unui articol în limba germană, intitulat: *Studien über Cholerabekämpfung* şi publicat în „Zeitschrift für Hygiene", 1914, p. 501—553.

36. STUDIU ASUPRA CELULELOR GIGANTE

(p. 529)

Prima lucrare mai amplă despre celulele gigante a fost publicată de Victor Babeş în „Bibliotheca medica", Stuttgart, 1905, fascicolul 20 (*Pathologie und pathologische Anatomie*), sub titlul: *Beobachtungen über Riesenzellen.*

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Zece ani mai tîrziu, el a publicat în „Annales de l'Institut de Bactériologie de Bucarest", 1915, vol. 7, p. 1—145, un articol şi mai amplu, de data aceasta în limba franceză, cu acelaşi subiect, sub titlul: *Etudes sur les cellules géantes.*

În volumul de faţă se reproduce traducerea în limba romînă a acelui articol.

37. ASUPRA NEFRITEI PIRAMIDALE HEMATOGENE

(p. 674)

Lucrare făcută în colaborare cu Elena Puşcariu Densuşianu şi publicată în „Annales de l'Institut de Bactériologie de Bucarest", 1915, vol. 7, p. 289—295, sub titlul: *Sur la néphrite pyramidale hématogène.*

Acest text, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

38. CONCEPŢIUNI NOI ASUPRA IMPORTANŢEI ASOCIAŢIUNILOR MICROBIENE

(p. 683)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 6 iunie 1919 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1921, vol. XXXIX, seria II, Desbateri, p. 354—359, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Lucrarea aceasta a mai fost retipărită în 1922 în „Analele Academiei Romîne", vol. XXXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 40—45, sub titlul: *Concepţiuni noi asupra importanţei asociaţiilor microbiene.*

39. LUCRĂRI ASUPRA PELAGREI

(p. 689)

Lucrare făcută în colaborare cu A. Babeş, A. A. Babeş, Vl. Buşilă, I. Buia, Gheorghiu Roman, V. Sion şi A. Vasiliu Roman şi publicată în „Annales de l'Institut de Bactériologie de Bucarest", 1923, vol. 8, cu 312 pagini şi 32 de planşe, sub titlul: *Travaux sur la pellagre.*

Lucrarea a fost premiată în 1924 de către Academia de ştiinţe din Paris cu Premiul Montgon.

Din această monografie, care cuprinde cea mai amplă expunere a lucrărilor lui Victor Babeş despre pelagră, numai cîteva capitole, traduse în limba romînă, se află publicate în volumul de faţă.

40. PREVENIREA ŞI COMBATEREA MENINGITEI CEREBROSPINALE

(p. 862)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 2 aprilie 1920 şi publicată în limba franceză în „Bulletin de la section scientifique de l'Académie Roumaine", 1920, t. VI, nr. 1, p. 36—43, sub titlul: *La prophylaxie et la lutte contre la méningite cérébro-spinale.*

În limba romînă, aceeaşi comunicare a fost publicată ulterior în „Analele Academiei Romîne", din 1923, seria a III-a, Memoriile secţiei ştiinţifice, t. 1, p. 63—71, text ce se reproduce în volumul de faţă.

41. CONTRIBUŢIUNI LA DIAGNOSTICUL ŞI COMBATEREA CANCERULUI
(p. 870)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa de la 9 mai 1924 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1925, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, t. 2, p. 211–213, text ce se află reprodus în volumul de faţă.

Lucrarea a mai apărut şi în limba franceză, în „Bulletin de la section scientifique de l'Académie Roumaine", 1924, nr. 5–6, p. 79–89, sub titlul: *Communication préliminaire sur la lutte contre le cancer et son diagnostique.*

42. ASUPRA MICROBILOR FILTRABILI (INVIZIBILI)
(p. 881)

Scurtă comunicare făcută la Societatea anatomică în şedinţa din 16 ianuarie 1926 şi publicată în „Spitalul", 1926, p. 368–369, text ce se reproduce în volumul de faţă.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

TABLA DE MATERII

Pag.

Diagnosticul rapid al turbării cîinelui 3
Anatomia patologică a nevrogliei 10
Curs de bacteriologie (prefaţa şi introducere). 16
Despre combaterea răpciugii cailor 25
Despre epidemiile asociate 91
Difteria şi seroterapia 101
Observaţiuni asupra puterii apărătoare şi curative a sîngelui 107
Varietăţile şi speciile microbilor şi raportul lor cu organismele superioare 119
Importanţa bacteriologiei în anatomia patologică 127
Observaţii asupra descoperirii parazitului hemoglobinuriei boilor (febra de Texas, tristeza etc.) şi al „circeagului" oilor 138
Anomaliile congenitale 150
Despre pătrunderea unor microbi prin suprafaţa corpului 154
Hipogeneza renală 163
Spirochete în sifilis congenital 166
Observaţiuni despre malarie în Romînia şi combaterea ei 169
Corpusculii lui Negri şi parazitul turbării : 177
Cîteva rezultate obţinute prin metoda romînă în tratamentul turbării . 186
Asupra microbilor patogeni ai seriei intermediare între bacilul lui Eberth şi *Coli communis* 201
O epidemie cu caracterele tifusului exantematic la Mărăşeşti 220
Observaţiuni asupra capsulelor suprarenale 226
Cercetări asupra genezei unor boale de rinichi 254
Substanţele colorabile cu Gram-Weigert (gramofile) în rinichii bolnavi . 267
Slăbiciunea inimii 271
Fapte noi asupra originii şi combaterii febrei tifoide 287
Retroperitonita 301
Problemele turbării 304
Despre acţiunea substanţei nervoase normale în turbare 318
A doua conferinţă internaţională pentru studiul şi combaterea leprei. (Ţinută la Bergen (Norvegia) în 16—19 august 1909 şi participarea Romîniei la această conferinţă) 321

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Pag.

Despre o epidemie produsă de bacilul „tifi murium“ 347
Corpusculii metacromatici ai bacililor acidorezistenţi. 350
„Tratatul despre turbare“. Anatomia patologică a turbării 354
Raport asupra turbării 461
Despre raporturile care există între turbare, jigodie, pojar şi pneumo-enterita porcilor 472
Studiu asupra serului nostru antidifteric (I şi II) 479
Studii asupra combaterii holerei : : 495
Studiu asupra celulelor gigante 529
Asupra nefritei piramidale hematogene 674
Concepţiuni noi asupra importanţei asociaţiunilor microbiene 683
Lucrări asupra pelagrei 689
Prevenirea şi combaterea meningitei cerebrospinale 862
Contribuţiuni la diagnosticul şi combaterea cancerului 870
Asupra microbilor filtrabili (invizibili) 881
Note 883

576.8 (081) = 59
616 (081) = 59

[illegible] EMINESCU IAŞI
24x16,5 | f. 71 | [illegible] | lei 40

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ERATA

Pagina	rîndul	în loc de:	se va citi:
473	17–18 de jos	tabela litografică	pl. I
541	5 de jos	pl. II	pl. I
637	18 de sus	pl. VI	pl. VII
787	16 ,, ,,	pl. I	pl. III

c. 2301

Redactor de carte: Sanda Teitel
Tehnoredactor: Ioana Alexandru

Dat la cules 27.11.1958. Bun de tipar 10.06.1959. Tiraj 1300. Hîrtie velină 80 g.m². Format 16/70 × 100. Coli editoriale 63. Coli de tipar 56 + 18 planșe offset + 4 planșe tipo. A 05602/1959.
Indicele de clasificare pentru biblioteci mari și mici: 61 (081).

Tiparul executat sub com. nr. 2301 la Întreprinderea poligrafică nr. 3, B-dul 6 Martie nr. 29, București, R.P.R.

46124 * 1959

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

1985

1960

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY